

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1918

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Lucien PÉRIN

Interne des Hôpitaux de Paris.

Né à Montdidier (Somme), le 28 Octobre 1887,

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

MÉDICATION ARSENICALE
DANS LA SYPHILIS

Président : M. LETULLE, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

—
1918

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1918

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Lucien PÉRIN

Interne des Hôpitaux de Paris.

Né à Montdidier (Somme), le 28 Octobre 1887,

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

MÉDICATION ARSENICALE
DANS LA SYPHILIS



Président : M. LETULLE, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1918

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

	PROFESSEURS	MM.
Anatomie.		NICOLAS
Anatomie topographique.		AUGUSTE BROCA
Physiologie.		CH. RICHET
Physique médicale.		WEISS
Chimie organique et Chimie générale.		DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.		ACHARD
Pathologie médicale.		N.
		TEISSIER
Pathologie chirurgicale.		LEJARS
Anatomie pathologique.		LETULLE
Histologie.		PRENANT
Opérations et appareils.		N.
Pharmacologie et matière médicale.		POUCHET
Thérapeutique.		N.
Hygiène.		CHANTEMESSE
Médecine légale.		N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		N.
Pathologie expérimentale et comparée.		ROGER
		DEBOVE
Clinique médicale.		WIDAL
		GILBERT
		CHAUFFARD
		HUTINEL
Maladies des enfants.		N.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		PIERRE MARIE
Clinique des maladies du système nerveux.		PIERRE DELBET
		QUENU
Clinique chirurgicale.		HARTMANN
		N.
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		LEGUEU
		BAR
Clinique d'accouchements.		COUVELAIRE
		RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.		POZZI
Clinique chirurgicale infantile.		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.		ALBERT ROBIN
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.		MARFAN.

Agrégés en exercice

MM.			
AGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (HENRI)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LAIGNEU-LAVASTINE	NICLOUX	SICART
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

48

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
D'AMIENS

MM. MOULONGUET, PAUCHET, BRAILLON, BERNARD, BOUS-
SAVIT, LABARRIÈRE, d'HARDIVILLERS.

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS

MM. LETULLE, HUDELO, TRIBOULET, LERMOYEZ, LAIGNEL-
LAVASTINE, GUILLEMOT, AVIRAGNET, NOBÉCOURT.

LEJARS, MARION, PROUST, GUIBÉ, POTOCKI, BOUFFE
DE SAINT-BLAISE.

A MONSIEUR LE MÉDECIN INSPECTEUR

Directeur du Service de Santé de la IV^e Armée.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE MILIAN

Médecin-Chef de l'Hôpital complémentaire N^o 24.

A MES CAMARADES DE L'AMBULANCE 15/9

A MES CAMARADES DE L'HOPITAL COMPLÉMENTAIRE N^o 24

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LETULLE

Professeur à la Faculté de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Boucicaut,
Membre de l'Académie de Médecine.

*En témoignage de notre reconnaissance
pour l'honneur qu'il a bien voulu nous
faire en présidant cette thèse.*

INTRODUCTION

La thérapeutique de la syphilis s'est trouvée dans ces dernières années profondément modifiée par le rôle de l'arsenic. Longtemps l'arsenic ne fut employé au cours de la syphilis qu'à titre d'adjuvant, le mercure restant le seul médicament spécifique. L'acide arsénieux, la liqueur de Fowler, l'arséniate de soude, le cacodylate de soude n'avaient d'autre emploi que celui de reconstituants généraux. Actuellement le traitement de la syphilis est entré dans une nouvelle phase où l'arsenic tient une place prépondérante. Les travaux de M. Hallopeau sur l'atoxyl, de MM. Hallopeau et Mouneyrat sur l'hectine démontrèrent pour la première fois son action antisiphilitique. Ehrlich, dans ses travaux sur la chimiothérapie des spirilloles, aboutit à la synthèse d'un produit arsenical spécifique nouveau, le salvarsan. D'autres dérivés arsenicaux ont été depuis lors successivement préconisés : le néosalvarsan (Ehrlich), le galyl (Mouneyrat), le luargol (Danysz). Ils ont donné dans leur ensemble des résultats remarquables, et le néosalvarsan en particulier est entré aujourd'hui dans la pratique courante.

Nul traitement n'a donné lieu à des discussions plus ardentes et à des controverses plus passionnées. Énergiquement défendu par les uns en raison de la rapidité

avec laquelle il fait disparaître les accidents syphilitiques et de l'espoir qu'il a pu faire naître d'une jugulation complète de l'infection, il a été ardemment critiqué par les autres en présence des accidents immédiats et des récidives lointaines dont il a été dans certains cas le point de départ. L'expérience des dernières années permet aujourd'hui d'en faire une étude plus approfondie et il est possible de porter sur la thérapeutique arsenicale de la syphilis un jugement basé sur de nombreuses observations. L'arsenic est un médicament spécifique de premier ordre ; il est plus actif et ne comporte pas plus de dangers que le mercure à condition qu'il soit bien dirigé. Il ne saurait par contre être considéré comme un stérilisateur *absolu* de la syphilis. On a reproché au salvarsan et au néosalvarsan le danger de leur emploi, les *accidents toxiques* dont ils auraient été le point de départ, les *récidives* fréquemment signalées. Or la toxicité de ces produits est en réalité minime et les accidents *nocifs* qu'ils ont déterminés doivent être le plus souvent mis sur le compte de troubles mécaniques de vaso-dilatation qu'il est en notre pouvoir d'éviter. Les récidives observées à la suite de leur emploi résultent, non des produits eux-mêmes, mais de la méthode de traitement employée et de l'insuffisance des doses. Si le traitement arsenical conduit sans méthode présente des dangers certains, il n'est en réalité nullement nocif sous le contrôle de moyens précis et suivant des méthodes déterminées. Il comporte toutefois des *contre-indications* ; elles sont rares. Son action est limitée dans certaines lésions *arséno-résistantes* ; les unes et les autres seront l'objet de notre étude. Enfin nous montrerons dans quelles conditions peut être

réalisée l'*association arsenico-mercurielle*. Loin de s'opposer l'un à l'autre, l'arsenic et le mercure s'associent au contraire fréquemment, l'un et l'autre également spécifiques et également nécessaires dans certains cas déterminés.

Les circonstances présentes nous ont empêché de donner à ce travail l'ampleur qu'il mérite. Nous avons dû réduire nos observations personnelles et n'en extraire que les points essentiels. Nous nous excusons également des omissions possibles de notre bibliographie. Qu'il nous soit permis de remercier du fond du cœur tous ceux qui ont bien voulu faciliter notre tâche, M. Goubeau, Médecin Chef de l'Ambulance 1/82 et M. Montlaur. Notre particulière reconnaissance va à M. Hudelo, notre Maître, et à M. le Médecin Major Milian, Médecin Chef de l'hôpital complémentaire n° 24, dont l'autorité et les conseils nous ont été du plus grand prix.

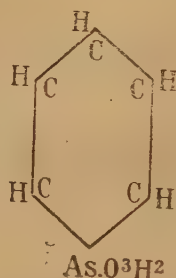
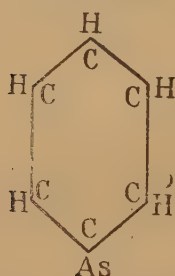
CHAPITRE I

LES DÉRIVÉS ARSÉNICAUX

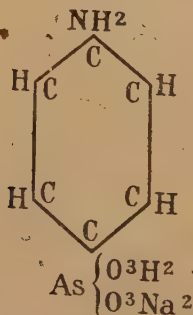
Les dérivés arsénicaux utilisés dans le traitement de la syphilis peuvent être rattachés aux deux groupements chimiques suivants (1) :

A. — *Arsénicaux du groupement phényl-arsenic*

1° *Acide phénylarsinique.*



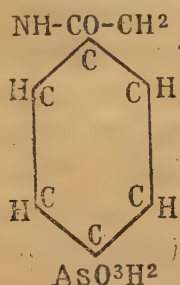
2° *Atoxyl.* — Sel de soude de l'acide para-amino-phé-



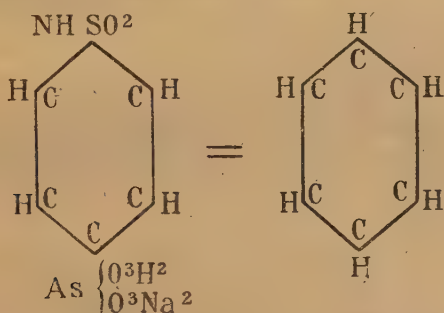
nyl-arsinique. Un groupe aminogène remplace un H de l'acide phényl-arsinique.

(1) HUDELO, *Paris Médical*. Mai 1917.

3° *Arsacétine*. — Un radical acétyl CO-CH_3 remplace un H de l'aminogène du précédent.



4° *Hectine*. — Sel de soude de l'acide benzo-sulfone para-amino-phényl-arsinique. Il existe ici 2 noyaux benzéniques; un groupe sulfone SO_2 remplace un H de l'aminogène de l'un d'eux.



L'acide *phénylarsinique* et l'*arsacétine* ne sont pas employés pratiquement.

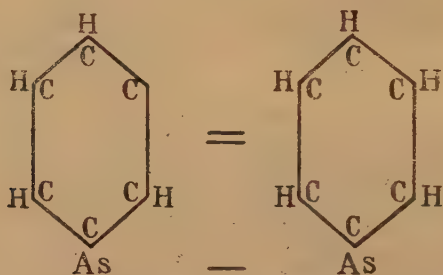
L'*atoxyl* (Hallopeau, Salmon) est aujourd'hui abandonné. Son action est rapide sur les lésions cutanées à tendance ulcéreuse, mais son élimination est lente, et on a observé des manifestations neuro-toxiques pouvant aller jusqu'à la cécité et à la surdité définitives.

L'*hectine* (Hallopeau, Mouneyrat) est un produit peu toxique, d'activité moyenne. Elle est administrée soit

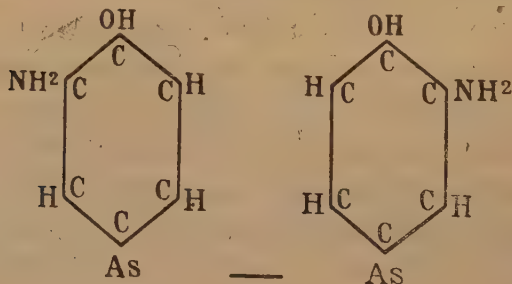
par *ingestion*, sous forme de pilules (pilules de 0 gr. 10 une à deux par jour pendant 12 jours), ou de gouttes (dosées à 0 gr. 05 par XX gouttes, XX à C par jour pendant 10 jours) soit par *injections hypodermiques*: hec-tine A dosée à 0 gr. 10 par ampoule d'un centimètre cube ; hec-tine B dosée à 0 gr. 20. On pratique une injection tous les 2 jours, puis tous les jours, jusqu'à concurrence de 2 à 7 grammes. Chaque cure d'hectine est suivie d'un repos de 10 jours environ. L'hectine n'est généralement pas employée comme agent de cure intensive. Les phé-nomènes d'intolérance sont assez rares ; on a cependant signalé des troubles oculaires et auditifs plus ou moins marqués dûs à son neurotropisme.

B. -- Arsénicaux du groupement arséno-benzol

Ils sont au nombre de quatre :

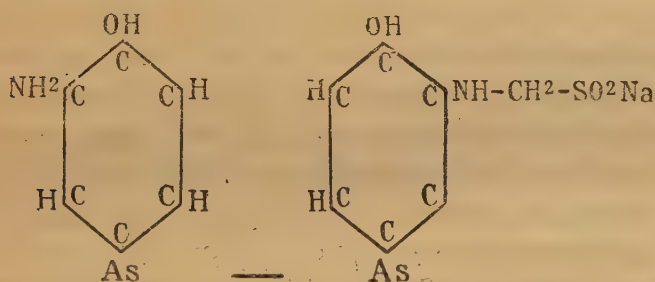


1° *606* ou *Salvarsan* (Ehrlich) (d'Höchst et de



Creil). — Arsénobenzol français. Chlorhydrate de dioxy-diamino-arsénobenzol.

2° 914 ou *Néosalvarsan* (Ehrlich) (d'Höchst et de Creil). — Novarsénobenzol français. Dioxy-diamino-arsénobenzol monométhylène sulfoxyate de soude.



3° 1116 ou *Galyl* (Mouneyrat). — Tétraoxy-diphospho-amino-diarsénobenzène.

4° 102 ou *Luargol* (Danysz). — Sulfate de dioxy-diamino-arsénobenzolate de bromure d'argent et d'antimonyle.

606 ou *Salvaran*. — C'est une poudre jaune, renfermant 34 p. 100 d'arsenic; elle se dissout dans l'eau en donnant une solution jaune clair de chlorhydrate acide. Cette solution acide, en présence de la soude, se précipite en une base insoluble; traitée par un excès de soude, la base se redissout et il se forme une base disodique.

Le Salvarsan était primitivement employé en *injections intra-musculaires* et *sous-cutanées*. La dose était de 0,30 centigrammes à 0,60 centigrammes, parfois même 1 gramme et 1 gr. 20. On employait la solution

alcaline (Ehrlich, Herxheimer), la solution acide (Duhot) ou l'émulsion neutre (Wech-selmann, Blaschko).

Les accidents locaux observés, douleurs, escarre, gangrène, firent renoncer à cette thérapeutique. Actuellement on emploie encore le 606 en injections intramusculaires sous forme d'émulsion huileuse (Kromayer, Lévy-Bing et Lafay, Queyrat) : injection en 2 piqûres d'un demi-centimètre cube dans la masse sacro-lombaire de chaque côté, de 0 gr. 20 renouvelés hebdomadairement en séries de 5 ou 6 injections, les séries étant séparées par des intervalles de repos d'un à deux mois (Balzer).

L'*injection intra-veineuse* de la base disodique est la plus courante. On dissout la dose dans 30 à 40 centimètres cubes d'eau, et on ajoute de la lessive de soude à 15 p. 100, à raison de deux gouttes par 0,10 centigrammes de sel pour neutraliser l'acide et précipiter la base; on obtient ainsi une émulsion mayonnaise; on ajoute alors deux gouttes pour redissoudre la base qui donne une liqueur jaune-clair, puis une goutte supplémentaire pour assurer l'alcalinisation; enfin on additionne d'eau distillée et stérilisée à raison de 50 centimètres cubes par 0,10 centigrammes.

La théorie de l'injection unique (*therapia sterilisans magna*) a été rapidement délaissée. Dès 1910, Ehrlich portait de 1 à 3 le nombre des injections, de 0,30 centigrammes à 0,60 centigrammes chacune, séparées par des intervalles de 5 jours en moyenne. Le nombre des injections a été depuis progressivement augmenté. La dose *normale* à laquelle on arrive par injections progressives est de 0 gr. 01 par kilogramme de poids du sujet. La cure totale est de 2 grammes, 3 grammes

et davantage. Les cures successives sont séparées par des intervalles de repos de 1 à 3 mois.

Malgré son action énergique, son mordant et la durée de ses résultats, le salvarsan est peu employé pratiquement. On lui préfère le produit suivant, de manipulation plus commode.

914 ou Néosalvarsan (Ehrlich, 1911). — C'est une poudre jaune-clair, très soluble dans l'eau et le sérum physiologique, contenant 21 p. 100 d'arsenic et correspondant aux $\frac{2}{3}$ de son poids de salvarsan. La solution aqueuse s'altère rapidement à l'air et à la chaleur; elle prend une coloration rouge et devient toxique; il convient par suite de la préparer immédiatement avant l'injection.

Les *injections intra-musculaires* fessières (Gastou), très douloureuses, sont abandonnées. M. Balzer emploie cependant le 914 comme le 606 en milieu huileux, et pratique par séries de 4 à 5 injections des doses hebdomadaires de 0,60 centigrammes en 2 injections d'un demi-centimètre cube dans les régions lombaires ou fessières; ces séries sont renouvelées après des intervalles de repos d'un à deux mois.

Les *injections sous-cutanées* en solution concentrée à 50 p. 100 (Wechselmann) sont également abandonnées. La voie universellement employée aujourd'hui est *l'injection intra-veineuse*. Elle utilise la solution extemporanée du sel dans l'eau distillée stérilisée ou dans le sérum physiologique à 4 p. 1000. Cette solution est de concentration variable, tantôt diluée à raison d'un centimètre cube à un cent. cube $\frac{1}{2}$ par centigramme, tantôt concentrée à raison de 10 à 20 centimètres cubes d'eau pour 0,45 centigrammes à 0,90 centigrammes

de sel, ou même limitée à 5, 4, 2 centimètres cubes (méthode de Ravaut). A défaut d'eau distillée stérilisée, on peut employer l'eau ordinaire simplement bouillie.

Les doses varient pour chaque injection de 0,45 centigrammes à 1 gr. 50 chez l'homme, de 0,30 centigrammes à 1 gramme chez la femme. Elles doivent atteindre par doses progressives la dose *normale* de 0,015 milligrammes par kilogramme de poids du sujet. Les injections primitivement espacées de 2 à 3 jours (Schreiber), le sont actuellement de 5 à 7. La cure est de 3 à 7 grammes. Les cures successives sont séparées par des intervalles de repos d'un à 2 mois. L'élimination du néosalvarsan paraît plus rapide que l'élimination du salvarsan.

1116 ou Galyl (Mouneyrat, de Beurmann et Tanon). — Il est moins employé et moins rapide d'action. C'est une poudre jaune, renfermant 35, 3 p. 100 d'arsenic, 7, 2 p. 100 de phosphore; elle est soluble dans une solution étendue de carbonate de soude et peut ainsi en tubes scellés se conserver des mois; actuellement on utilise des solutions concentrées (Gendron). Les doses sont en général *uniformes* et non plus progressives. On utilise soit des *injections huileuses intra-musculaires*, soit plus couramment des *injections intra-veineuses* en séries de 1 gr. 50 à 2 grammes par injections de 0,20 centigrammes à 0,25 centigrammes répétées tous les huit jours. Le galyl ne possède pas les propriétés vasodilatatrices des produits précédents. Son neurotropisme est également peu marqué.

102 ou Luargol (Danysz, Renault, Fournier, Guénot, Milian). — C'est une poudre brune, contenant de l'argent

de l'antimoine et 20, 60 p. 100 d'arsenic. On emploie sa dissolution dans la soude à 4 p. 100, puis dans une solution de NaCl à 6 p. 1000 à raison d'un centigramme de sel par centimètre cube. Les doses vont de 0,10 centigrammes à 0,25 centigrammes par progression de 0,05 centigrammes en 0,05 centigrammes tous les trois jours jusqu'à concurrence de 2 grammes, en *injections intra-veineuses*. L'activité thérapeutique du 102 est très marquée, mais ne paraît pas supérieure à celle du salvarsan. Le pouvoir cicatrisant est très actif, surtout dans les accidents tertiaires (Hudelo, Montlaur). Il a également donné des résultats favorables dans les troubles vésicaux du tabès. Ses réactions générales n'ont rien qui les différencie de celles du salvarsan et du néosalvarsan.

CHAPITRE II

LES BASES DU TRAITEMENT ARSÉNICAL

Parmi les dérivés du groupement phénylarsenic, l'hectine seule est aujourd'hui employée, mais en raison de son activité moyenne et de son neurotropisme, son emploi est limité. Les dérivés du groupement arsénobenzol sont au contraire de pratique courante; ils peuvent être employés indifféremment; on s'adresse de préférence au *novarsénobenzol* dont l'action rapide, la toxicité faible et la préparation commode justifient l'emploi.

Le *pouvoir spécifique* des sels arsénicaux n'est plus à démontrer. On constate journellement sa remarquable action sur les lésions érosives ou ulcéreuses de la syphilis à toutes les périodes; le chancre primitif, les accidents secondaires de tout ordre, les gommes et ulcérations tertiaires disparaissent en quelques jours. Elle s'exerce également dans certaines lésions viscérales tardives et dans la syphilis héréditaire. Elle réussit fréquemment où le mercure a échoué. Elle est non seulement plus rapide qu'avec ce dernier, mais encore plus durable pourvu que le traitement soit suffisamment intense et prolongé. Au point de vue de sa valeur curative pour le malade, et au point de vue prophylactique ou social, le traitement arsénical constitue l'arme la

plus puissante dont nous disposions contre la syphilis. Mais il importe de l'établir sur des bases fermes et de le diriger suivant une méthode définie. La disparition des accidents cliniques, si importante qu'elle soit, ne saurait être un moyen de contrôle suffisant. Les bases véritables du traitement sont d'une part *l'étude sérologique du milieu sanguin et l'épreuve de la réactivation*, d'autre part *l'étude du liquide céphalo-rachidien*.

1° Etude sérologique du milieu sanguin.

La réaction de Wassermann constitue un guide clinique et thérapeutique dont les variations sont intimement liées à l'infection syphilitique; elle offre ainsi un élément de diagnostic important et une base essentielle pour la conduite générale du traitement. Elle est en même temps la preuve sérologique de l'action spécifique du salvarsan.

La réaction de Wassermann doit être comprise dans un sens différent de celui qu'on lui prêtait autrefois. Elle n'est pas une modalité spécifique de la réaction de Bordet-Gengou, mais bien une réaction d'ordre chimique due aux modifications de la formule lipoïdique du sérum sanguin. Elle était considérée à son origine comme une *réaction de déviation du complément* se passant entre un *antigène spécifique* (foie de fœtus hérédo-syphilitique), une sensibilisatrice spécifique existant ou non dans le sérum du malade, et un *complément* de cobaye fixé ou non par cette sensibilisatrice en présence de l'antigène. Un *groupement hémolytique*, constitué par des globules rouges de mouton et un sérum hémolytique de lapin anti-mouton permettait de déceler, par la non hémolyse ou l'hémolyse des globules

rouges, la fixation ou la non fixation du complément par la sensibilisatrice, par suite l'existence ou l'absence de cette dernière. La réaction de Wassermann réalisait ainsi une réaction spécifique susceptible de démontrer par la spécificité de l'antigène, l'infection syphilitique.

En réalité son mécanisme est différent. La réaction se produit en dehors de tout antigène spécifique, et l'antigène peut être constitué par des substances diverses, soit d'ordre biologique (cœur de bœuf, foie normal), soit d'ordre chimique (cholestérine, lécithine), sans que la réaction en perde sa valeur. Les résultats varient seulement plus ou moins suivant que tel ou tel antigène est employé. Ainsi des antigènes différents, placés dans des conditions identiques, en présence d'un même sérum, avec même complément et même groupement hémolytique, donnent des résultats qui peuvent varier d'un à plusieurs degrés de l'échelle de Vernes, entre le positif absolu H_0 et le négatif absolu H_8 . Inversement, un même antigène, avec même complément et même groupement hémolytique, donne avec des sérums animaux dont on fait varier de façon infinitésimale la teneur en lécithine, cholestérine, acides gras, des résultats essentiellement discordants du positif au négatif (Montlaur). Les variations semblent en pareil cas liées aux *modifications lipoidiques* des antigènes dans la première expérience, des sérums animaux dans la seconde.

La présence de lipoides dans le sérum des syphilitiques avait déjà été signalée par Klausner en 1908. Elle expliquait pour lui la *réaction précipitante* du sérum syphilitique lorsqu'on ajoutait à 2 centimètres

cubes de sérum 6 centimètres cubes d'eau distillée. En effet la précipitation disparaît alors si le sérum a été traité par l'éther, et reparait si l'on ajoute une petite quantité de lécithine. De plus un sérum normal, c'est-à-dire ne précipitant pas en 12 heures avec l'eau distillée, précipite abondamment après addition de 0,03 centigrammes d'une solution de lipoides à 1 p. 100. Klausner admettait le rôle des lipoides dans la déviation du complément. MM. Gaucher, Paris et Desmoulières ont recherché la teneur en cholestérine du sérum sanguin des syphilitiques; ils ont trouvé dans les syphilis récentes un taux de cholestérine inférieur, égal ou supérieur à la normale (1 gr. 80), mais dans les syphilis anciennes une cholestérinémie toujours supérieure à la normale (2 gr. 90). Peut-être dans la syphilis comme dans d'autres maladies infectieuses, la cholestérinémie témoigne-t-elle de l'immunisation progressive de l'organisme (Chauffard).

La réaction de Wassermann résulte donc de phénomènes chimiques s'exerçant de lipoides à lipoides entre l'antigène, le complément et le sérum du malade, et créant un milieu spécial favorable ou non à l'hémolyse. Ses variations sont en rapport avec les variations de la formule lipoidique du sérum sous l'influence de l'infection syphilitique. Sans doute on observe dans une proportion de 4 à 5 p. 100 des syphilitiques secondaires, certains donnant à plusieurs examens répétés un Wassermann négatif. Sans doute la réaction peut se montrer négative au cours de différents états organiques graves créés par la syphilis, tels que aortite, myocarde, hépatite, néphrite, tabès, ou encore dans l'hérédosyphilis même en activité d'accidents. Sans doute on

observe des réactions positives au cours de la lèpre, de la scarlatine, du paludisme. Sous ces réserves la réaction de Wassermann traduit l'infection syphilitique et sa valeur pratique reste la même.

A la période primaire, la réaction de Wassermann est normalement négative dans les premiers jours. Elle devient positive vers le 21^e jour qui suit l'apparition du chancre.

Si la réaction était encore négative au moment du traitement, le salvarsan détermine parfois au bout de 48 heures une réaction positive pendant un temps très court, après lequel elle redevient négative.

Si la réaction était déjà positive, elle devient généralement négative après 1 à 4 injections à doses élevées.

A la période secondaire, la réaction de Wassermann est presque constamment positive. Elle devient négative après une dose totale de 2 grammes de salvarsan en moyenne, et reste négative pendant un temps variable. Nous verrons plus loin avec quelle fréquence elle peut d'ailleurs récidiver.

A la période tertiaire, la réaction est normalement positive. Elle devient négative après une dose totale de 3 grammes de salvarsan en moyenne, et reste négative pendant un temps plus long.

On peut poser comme premier principe que *le traitement doit être poussé jusqu'à la négativité du Wassermann*. Une réaction positive, ne s'accompagnant d'aucun autre symptôme, a par elle seule la valeur d'un accident syphilitique et commande la continuation du traitement. Les *syphilis irréductibles* dans lesquelles le traitement le plus intensif et le plus prolongé sous toutes les formes n'arrive pas à modifier la réaction, comportent

un pronostic sérieux. Cette irréductibilité s'observe dans les accidents cutanés et osseux rebelles au traitement, ainsi que dans les cas où la récurrence est imminente après la guérison apparente des accidents. Elle est fréquente au cours du tabès, des myélites syphilitiques et surtout de la névrite optique (Milian). Elle est justiciable de l'association mercurielle intensive.

Une *réaction négative* a par contre une valeur moins absolue. Si elle coexiste avec des lésions spécifiques, elle doit céder le pas à la clinique. Si elle ne s'accompagne d'aucune lésion apparente et si la syphilis paraît éteinte, elle doit être complétée par l'épreuve de la réactivation.

Réactivation du Wassermann

Dans les cas où la syphilis est latente et sans manifestation apparente, elle peut être décelée par une injection intra-veineuse de salvarsan qui rend la réaction de Wassermann positive, alors qu'elle était antérieurement négative. C'est à ce phénomène que M. Milian a donné le nom de *réactivation biologique de la réaction de Wassermann*. Cette réactivation est provoquée par une *injection d'épreuve* de 0,30 centigrammes de salvarsan. La réaction, partielle ou totale, apparaît du 2^e au 25^e jour après l'injection, avec un maximum de fréquence avant le 11^e jour à la période secondaire, vers le 15^e jour à la période tertiaire. Les réactivations *précoces* sont généralement passagères, durant seulement quelques jours; d'où la nécessité de pratiquer l'examen du sang aux 5^e, 10^e, 15^e, 20^e, et 25^e jours après l'injection pour ne pas méconnaître la réaction. Les réactivations *tardives* peuvent durer plusieurs mois. La positivité du

Wassermann cède généralement dans ces cas à une cure arsénicale de 2 à 3 grammes de salvarsan.

On conçoit l'importance pratique de la réactivation. Elle permet de dépister l'infection syphilitique que l'on pourrait croire éteinte et de prévenir les récives. Elle permet de déceler une syphilis latente sans manifestations connues. Elle s'observe au cours de la syphilis héréditaire comme de la syphilis acquise. Elle ne s'observe pas chez les non syphilitiques.

Une épreuve négative comporte une signification favorable. Une épreuve positive est une indication nette de traitement. Le traitement doit être institué ou repris jusqu'à la négativité, et la surveillance ultérieure doit être maintenue. Quant au danger attribué par certains auteurs au réveil réactionnel possible d'une syphilis latente, il n'est rien à côté du danger des récives et des complications éloignées auxquelles cette syphilis latente expose le malade non traité.

La réaction de Wassermann est la méthode de laboratoire la plus fréquemment employée. Il faut insister d'autre part sur l'emploi de méthodes de séro-réaction également sensibles (*Hecht-Weinberg, Jacobsthal*). Quant à l'emploi de la *cuti-réaction à la luétine* (Noguchi) comme moyen de contrôle de la présence ou de l'absence de l'infection syphilitique, elle est encore à l'étude et ne saurait à l'heure actuelle rendre des services pratiques dans le traitement.

2° Etude du liquide céphalo-rachidien

La *ponction lombaire* est nécessaire pour compléter l'examen du malade lorsque la réaction de Wassermann

et l'épreuve de la réactivation se sont montrées négatives. L'examen du liquide céphalo-rachidien peut démontrer alors l'existence d'altérations du système nerveux en dehors de tout symptôme clinique (Widal, Milian, Ravaut, Jeanselme et Vernes). Il doit être pratiqué :

1) *Au point de vue des caractères physiques* (hypertension, limpidité).

2) *Au point de vue des caractères chimiques* (albuminose, diminution des chlorures, augmentation du glucose, Mestrezat).

3) *Au point de vue des caractères cytologiques* (lymphocytose).

4) *Au point de vue des caractères sérologiques* (réaction de Wassermann positive).

L'examen est particulièrement indiqué dans le cas où le malade a présenté des symptômes de réaction méningée. Ces symptômes sont souvent frustes (*céphalée secondaire*). La réaction méningée peut même rester latente (*méningite histologique*). L'importance de cette réaction est toutefois d'autant plus grande qu'elle semble jouer un rôle dans l'évolution ultérieure du tabès et de la paralysie générale (Babinski, Widal, Nageotte, Ravaut, Vincent, Sézary, Jolivet). A ce titre la ponction lombaire, seul moyen de contrôle de l'intégrité du liquide, est nécessaire à la fin du traitement. Toute altération commande alors sa reprise au même titre que la réaction de Wassermann.

La disparition des accidents syphilitiques, la négativité persistante du Wassermann et de l'épreuve de la réactivation, l'absence d'altération du liquide céphalo-rachidien à la suite du traitement arsenical, posent le

problème de la *stérilisation définitive de la syphilis* par le salvarsan et réalisent les conditions nécessaires pour qu'on doive l'admettre. Le *traitement abortif* et les *réinfections syphilitiques* observées à maintes reprises impliquent également cette stérilisation, mais il convient de ne pas en exagérer la fréquence.

Le traitement arsenical, institué dès le début du chancre, ne saurait être considéré comme un *abortif* constant. Dans certains cas de chancres primitifs traités dans les tout premiers jours, on a pu constater la disparition de toute trace de syphilis décelable par l'examen clinique et les moyens de laboratoire, et cette stérilisation apparente s'est maintenue des mois et des années. M. Milian signale 2 malades soignés à la période du chancre par une seule injection intra-musculaire de 0,55 centigrammes de salvarsan : non seulement ils n'avaient pas présenté d'accidents secondaires et leur réaction de Wassermann était restée négative pendant 8 mois, mais une épreuve de réactivation pratiquée après ce délai était elle-même restée négative. De tels cas semblent témoigner de la stérilisation de l'infection et d'une jugulation complète de la syphilis par un traitement arsenical institué dès la période initiale du chancre. Ils ne sauraient être considérés comme une règle générale.

La stérilisation paraît encore démontrée par les *réinfections syphilitiques*. Les cas rapportés en ont été nombreux. La première observation, présentée par M. Milian à la Société Médicale des Hôpitaux, était celle d'un malade qui, ayant présenté en août 1910 un chancre typique avec tréponèmes et Wassermann positif, traité par une injection intra-musculaire de

0,55 centigrammes d'émulsion neutre de 606, présenta en décembre de la même année un chancre syphilitique puisé à la même source et ultérieurement suivi d'accidents secondaires multiples. Des observations ont été publiées depuis par Jakovlev, Feldmann, Kneri, Klausner, Sverev, Duhot, Bettmann, Covisa et Ronell, Hanacek, Mrongowius, Queyrat, Belin, Milian et Amodru, Gittings, Melun, Milian et Sauphar, Zimmermann, Wiestenberg, Krefting, Brocq et Fernet, Jeanselme et Vernes, Gastou et Sanglier, Lamareck. La réinfection syphilitique suppose dans tous ces cas la stérilisation complète de la première infection ; elle est distincte de la *supérinfection*, où la stérilisation antérieure n'est pas nécessaire.

Or la réinfection syphilitique, c'est-à-dire l'apparition d'un deuxième chancre survenant dans les délais habituels après un nouveau rapport, un certain temps après la cicatrisation du premier chancre, en un siège différent de lui, suivi d'une deuxième roséole survenant plus de 45 jours après le nouveau chancre, accompagné d'un Wassermann d'abord négatif et qui ultérieurement devient positif, est un fait réellement exceptionnel. On ne saurait trop se mettre en garde, avant d'affirmer la réinfection, contre les *pseudo-réinfections*, dues à un chancre redux, à une syphilide chancriforme ou à toute autre lésion. Il est certain que la réinfection ne peut être mise en doute dans quelques cas bien observés, et il est vraisemblable qu'un syphilitique ayant subi dès le début un traitement intensif peut guérir et contracter ensuite une deuxième syphilis. En fait on ne doit pas compter sur cette stérilisation. Les observations concernant le traitement abortif montrent l'action stérilisante *prolongée*

de l'arsenic; de tels résultats ne sont pas obtenus avec le mercure. Mais il serait imprudent de considérer cette action comme définitive. Trop souvent, comme nous le verrons, les récidives apparaissent à la suite d'un traitement insuffisant, après un intervalle de silence complet. La conduite thérapeutique doit s'inspirer de ces récidives et prolonger le traitement en conséquence. D'une part, le traitement, sous le contrôle des moyens de laboratoire dont nous disposons, doit être dès le début aussi énergique que possible. Mais d'autre part, alors que la clinique et le laboratoire permettront de conclure à la stérilisation, que la réactivation restera négative, que le malade paraîtra guéri, le traitement sera continué. En pareille matière on peut conclure à des probabilités. Il ne saurait y avoir de certitude. Mieux vaut pécher par excès qu'exposer le malade, par l'insuffisance du traitement, au réveil de son infection. Si nos moyens d'action sont aujourd'hui plus puissants, aujourd'hui comme autrefois il faut les maintenir longtemps. La remarquable action du salvarsan, l'espoir, même justifié, d'une stérilisation dans les cas traités au début, ne devront jamais faire oublier cette nécessité absolue.

CHAPITRE III

LES ACCIDENTS DITS DU SALVARSAN

Les accidents dits du salvarsan doivent être distingués en *accidents immédiats*, survenant dans les heures ou dans les jours qui suivent l'injection, et en *accidents tardifs*, survenant après plusieurs semaines ou plusieurs mois. En dehors des érythèmes arsenicaux dont la pathogénie est encore obscure, les *accidents immédiats* résultent soit de troubles mécaniques de vaso-dilatation dus à l'action nocive du médicament, soit de manifestations rentrant dans le cadre de la réaction de Herxheimer, soit enfin de troubles toxiques. Les *accidents tardifs* sont constitués par les récidives syphilitiques. Il est à remarquer que les troubles toxiques proprement dits sont exceptionnels et que nous sommes armés contre les accidents immédiats de vaso-dilatation et les accidents tardifs. Les premiers sont justiciables de l'adrénaline qui permet de les éviter et de les guérir. Les seconds résultent d'un traitement insuffisant, et la méthode générale d'un traitement bien conduit suffit à les éviter dans tous les cas.

A. — ACCIDENTS IMMÉDIATS.

1° Érythèmes arsenicaux.

On peut observer des érythèmes variés à la suite des injections arsenicales. Leur fréquence est d'ailleurs peu

considérable : M. Milian, dans une statistique portant sur 532 malades, relève 20 cas d'érythèmes, soit une proportion de 3,75 p. 100. Les différents produits arsenicaux sont également susceptibles de les déterminer. L'intensité et la durée des érythèmes sont le plus souvent proportionnelles à la dose employée; cependant ils peuvent se produire à la suite de faibles doses chez certains sujets prédisposés. Le sexe paraît avoir une influence sur leur apparition, et la femme y est plus sujette que l'homme. La gravité des érythèmes et des phénomènes généraux associés est aussi plus forte chez elle.

L'érythème apparaît en général le 3^e ou 4^e jour après l'injection. Il se présente sous plusieurs formes dans l'ordre de fréquence suivant :

1^o *L'érythème scarlatiniforme* est le plus fréquent (9 cas sur 20). Parfois assez grave, il s'observe à tous les degrés, depuis la localisation au niveau des plis articulaires, jusqu'à la généralisation sur toute l'étendue des téguments, d'une éruption scarlatiniforme caractérisée.

2^o *L'érythème ortié* (3 cas sur 20), de gravité moindre, est constitué par des éléments qui rappellent l'urticaire, mais dont les dimensions sont relativement réduites et ne dépassent pas le diamètre d'une pièce de 1 franc. Il s'accompagne généralement de fièvre et de prurit, et il disparaît en quelques heures.

3^o *L'érythème morbilliforme* (2 cas sur 20), accompagné de phénomènes généraux marqués, température élevée, état saburral, vomissements, quelquefois diarrhée, se caractérise par une éruption morbilliforme intense et généralisée à tout le corps, exception faite de la face qui est le plus souvent respectée.

4° *L'érythème papuleux* (2 cas sur 20) donne lieu à des papules œdémateuses miliaires, de coloration rosée très prurigineuses, disséminées sur toute l'étendue des téguments, principalement au niveau des membres, et relativement peu nombreuses. Elles apparaissent brusquement, disparaissent assez lentement en 2 ou 3 jours, et laissent parfois un peu de pigmentation. Elles s'accompagnent de fièvre et de troubles gastro-intestinaux.

L'érythème papuleux est généralement consécutif à des doses faibles de salvarsan, les doses élevées donnant plutôt lieu à des érythèmes scarlatiniformes ou morbilliformes. M. Milian signale le cas d'un sujet qui, ayant présenté un érythème scarlatiniforme avec une forte dose de salvarsan, présenta, après une dose plus faible, un érythème papuleux.

5° *L'érythème maculeux* (2 cas sur 20) est caractérisé par des taches rouges de la dimension d'une pièce de 2 francs ou davantage, apparaissant et disparaissant, non prurigineuses, sans gravité, généralement secondaires à la première injection et ne se reproduisant pas aux suivantes.

6° *L'érythème purpurique* est exceptionnel.

L'évolution générale de ces érythèmes aboutit à leur rétrocession spontanée au bout d'un temps qui varie entre quelques heures et 5 ou 6 jours. Les phénomènes généraux qui les accompagnent disparaissent de même.

L'éruption peut se reproduire au cours des injections suivantes, mais elle est alors atténuée; elle ne constitue pas une contre-indication à la continuation du traitement. Celui-ci doit être poursuivi avec prudence, au besoin en espaçant ou en diminuant légèrement les doses,

mais ne semble pas exercer d'action nocive sur l'évolution ultérieure.

On a observé, à la suite de doses élevées et répétées, des cas particulièrement graves d'*érythrodermie exfoliante généralisée*, donnant lieu à la chute des poils, cheveux, cils, etc., et s'accompagnant de phénomènes généraux graves, fièvre élevée, céphalée, vomissements, diarrhée, asthénie. Ces cas peuvent aboutir à la mort. La guérison survient après un temps généralement assez long. L'apparition de l'érythrodermie a pu être observée trois semaines après la dernière injection. Elle est d'ailleurs exceptionnelle.

La *pathogénie* des érythèmes arsenicaux est obscure. Ils paraissent d'une manière générale voisins des érythèmes mercuriels, dont la fréquence est sensiblement égale. L'*intoxication arsenicale* est couramment invoquée, mais il est à remarquer que la continuation du traitement n'entraîne pas l'aggravation des accidents, et que ceux-ci rétrocedent malgré les injections ultérieures. M. Danysz a attribué leur production à la formation de *précipitines* encombrant les systèmes capillaires. En réalité l'*infection* paraît jouer un rôle prépondérant dans leur apparition. Chez deux malades ayant reçu deux injections de 0,30 centigrammes d'arsénobenzol, M. Milian a observé une éruption constituée par une véritable *rubéole*, avec érythème typique, éxanthème et tuméfaction ganglionnaire, ayant débuté brusquement et duré 6 à 8 jours. Le traitement put être repris sans déterminer de nouveaux accidents. Pour lui, l'arsénobenzol n'exerçait ici qu'une action indirecte, liée au *microbisme latent*, analogue à celle qu'exerce le mercure dans la stomatite mercurielle. De même que la stomatite mercurielle est

en réalité une stomatite fuso-spirillaire réveillée par le mercure, de même l'arsénobenzol exercerait, outre son *action nécrotropique* contre le tréponème et les spirilles en général, une *action biotropique* sur d'autres micro-organismes, streptocoque, staphylocoque, agent inconnu de la rubéole, etc., dont le réveil ou l'éveil seraient à la base des accidents observés. Les érythèmes arsenicaux seraient ainsi des érythèmes infectieux. Il reste à déterminer, à un point de vue plus général, si certains érythèmes et certaines dermatoses d'autre nature, généralement considérés comme d'origine toxique ou diathésique, ne reconnaîtraient pas une origine infectieuse analogue.

Les *érythèmes locaux*, survenant au lieu de l'injection, s'observent rarement aujourd'hui que les injections intra-veineuses ont remplacé les injections intra-musculaires ou sous-cutanées. Les *escarres* et les *gangrènes* du début ont également disparu. Les injections intra-veineuses de solutions concentrées peuvent dans certains cas être suivies d'une réaction locale vive et douloureuse, si la solution a fusé en dehors de la veine; cette réaction peut donner lieu à des suppurations ou à la lymphangite de voisinage. On a observé des *thromboses veineuses*, résultant soit du traumatisme de la paroi de la veine par une injection défectueuse, soit de l'irritation de l'endothélium par le liquide injecté. Il est possible d'éviter ces accidents par une bonne technique et par l'emploi de solutions diluées et neutres.

2° Fièvre du Salvarsan.

Elle comprend la *fièvre d'injection* se produisant immédiatement après l'injection, et la *fièvre interca-*

laire survenant les jours suivants. L'une et l'autre sont essentiellement différentes par leur étiologie et leur évolution.

a) *Fièvre d'injection*. — La fièvre d'injection est fréquente. Elle s'observe chez 42 p. 100 environ des malades, d'après une statistique de M. Goubeau portant sur 1.345 malades. Elle se produit dans les premières heures qui suivent l'injection; d'où la nécessité de prendre la température du malade toutes les 3 heures le jour de l'injection. Elle détermine une ascension plus ou moins élevée de la température, se maintenant au maximum pendant 1 à 4 heures pour retomber ensuite rapidement à la normale en donnant sur la feuille de température une courbe en forme de clocher plus ou moins pointu. L'ascension de température s'accompagne de phénomènes généraux, frissons, malaise, céphalée, nausées, rougeur du visage qui disparaissent en quelques heures.

Trois cas doivent être distingués au point de vue de l'évolution générale de cette réaction fébrile.

1) *La fièvre d'injection se produit après une injection (généralement la première) et elle ne se reproduit pas après les injections suivantes*. On a attribué cette fièvre à une eau distillée impure ou au sérum chloruré. Il est facile d'éliminer ces éléments en employant de l'eau distillée fraîche ou du sérum chloruré à 4 p. 1000 en quantité minima. La fièvre se produit néanmoins. En réalité *la fièvre d'injection est dûe à l'infection syphilitique dont elle traduit l'activité et l'intensité*. Elle constitue un signe révélateur de cette infection et est assimilable à une véritable réaction de Herxheimer. Tout se passe comme si la destruction des spirochètes

par une première injection déterminait le déversement subit de leurs toxines dans la circulation générale en provoquant la réaction violente de l'organisme; les injections suivantes ne donnent pas de nouvelle réaction, la destruction étant moins importante et l'organisme mieux préparé. La première injection des cures ultérieures peut donner une réaction analogue, en général atténuée. *La fièvre d'injection n'est pas une contre-indication au traitement; elle indique au contraire la nécessité de le poursuivre.*

Nous empruntons à la statistique de M. Goubeau les variations de la fièvre d'injection aux différentes périodes de la syphilis.

α) **Syphilis primaire.** — Les feuilles de température des malades traités à la période du chancre se présentent régulièrement sous deux types différents :

PREMIER TYPE : le malade ne présente aucune réaction fébrile à aucune injection; 140 malades sur 330 rentrent dans cette catégorie.

DEUXIÈME TYPE : après la première injection, le malade présente une ascension brusque de la température en forme de clocher pointu, puis tout rentre dans l'ordre et les injections suivantes ne donnent pas de réaction. L'ascension de température initiale peut être très élevée et atteindre ou dépasser 40°. 190 malades eurent ainsi de la fièvre, soit une moyenne de près des 2/3; et tous eurent cette fièvre à la première injection.

Or les malades sans réaction sont porteurs de chancre au début. La réaction de Wassermann est alors négative. Les malades à réaction sont porteurs de chancre depuis un certain nombre de jours. Il est à noter que l'absence de fièvre coïncide avec la négativité du Wasser-

mann et que la réaction fébrile est d'autant plus marquée que le malade se trouve plus près de la période secondaire. *Il existe une corrélation étroite entre la réaction fébrile du salvarsan et la réaction de Wassermann.*

La réaction fébrile apparaît généralement vers le 14^e jour du chancre. Elle peut être observée au 12^e jour ou même au 10^e. Elle est donc *plus précoce* que la réaction de Wassermann qui n'apparaît qu'au 21^e jour; elle manifeste avant cette dernière la généralisation de l'infection syphilitique et constitue un symptôme révélateur important à une période où la réaction de Wassermann est encore négative.

§) *Syphilis secondaire.* — Sur 691 malades en période secondaire, 314 eurent une ou plusieurs réactions fébriles; 377 n'en eurent pas ou n'eurent que des réactions minimales n'atteignant pas 38°. La proportion des malades ayant réagi est donc de 45,27 p. 100.

La fièvre est d'intensité variable, 38° à 40° et davantage. Elle atteint son maximum chez les syphilitiques secondaires récents non traités, et réalise alors une ascension en clocher avec chute rapide de la température. La réaction se produit fréquemment après 2 ou même 3 injections, soit consécutives, soit éloignées l'une de l'autre, par exemple la 1^{re} et la 3^e (cas le plus fréquent) ou la 1^{re} et la 4^e, la première réaction étant toujours la plus intense. *Il existe une corrélation entre l'intensité de l'infection syphilitique et l'importance des réactions fébriles.* Il y a également concordance entre l'importance des réactions fébriles et l'intensité de la réaction de Wassermann. La réaction fébrile lorsqu'elle se produit équivaut à une réaction de Wassermann positive.

λ) Syphilis tertiaire. — Sur 200 malades en période tertiaire, 51 eurent de la fièvre d'injection, 149 n'en eurent pas. La fièvre est donc *moins fréquente* et s'observe dans la proportion de 25 p. 100 seulement.

La fièvre au cours des accidents tertiaires présente les caractères suivants : elle est *lente à se produire*, n'apparaissant qu'après la 2^e ou même la 3^e injection ; elle est *peu élevée*, ne dépassant pas 38° à 39°5 ; elle est *rarement accompagnée d'autres réactions générales* et celles-ci sont également tardives. *La fièvre coïncide avec la positivité ou la réactivation du Wassermann.* Quand la fièvre ne se produit pas, le Wassermann est généralement négatif ou faiblement positif.

γ) Syphilis latente. — Sur 124 malades anciens syphilitiques traités, sans accidents, 12 présentèrent une réaction fébrile. La fièvre est alors peu intense, ne dépassant pas 38°5. *Elle coïncide avec la réactivation du Wassermann.* Mais alors que la réactivation se produit 5 à 25 jours après une seule injection d'épreuve, la fièvre survient *immédiatement après une 3^e, plus souvent une 4^e injection.* Elle est à la fois plus tardive, nécessitant un plus grand nombre d'injections, et plus précoce, provoquée immédiatement après l'injection (planche IV).

Chez 112 malades, il n'y eut aucune réaction. Le Wassermann est alors négatif et la réactivation ne se produit pas. L'absence de fièvre comporte une signification rassurante.

La fièvre d'injection peut donc être homologuée à la réaction de Wassermann avec laquelle elle concorde dans la majorité des cas. *Elle ne se produit pas chez les non-syphilitiques.* Si elle se produit en pareil cas, elle traduit une réaction chlorurée ou une affection inter-

currente. Elle n'est d'ailleurs pas spéciale à l'arsenic. Plusieurs auteurs, MM. Jeanselme et Jacquet en particulier (1) l'ont observée avec les injections mercurielles à dose massive. Elle n'est pas le fait de l'arsenic, mais le fait de l'infection syphilitique elle-même.

2) *La fièvre d'injection se reproduit après chaque injection suivant une courbe progressivement descendante* (planche 1). Autrement dit, la fièvre se répète après les injections successives, mais elle est de moins en moins marquée à mesure que l'on s'éloigne de la première. Cette évolution descendante s'observe alors même que les doses sont de plus en plus élevées. Il s'agit d'une *réaction de Herxheimer prolongée*, à accès fébriles répétés traduisant l'intensité de l'infection. La fièvre se maintient parfois au même degré après la 2^e, même la 3^e injection, l'atténuation de la réaction survient tardivement et l'interprétation prête alors à l'erreur avec la forme suivante.

Ce type de réaction se distingue par plusieurs caractères particuliers. Ces caractères sont les suivants (2) :

1° L'amélioration des accidents syphilitiques pour lesquels le malade est traité, à mesure que diminuent les réactions fébriles.

(1) *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, Décembre 1912 et janvier 1913.

• (2) MILIAN. La réaction de Herxheimer. *Paris Médical*, 15 novembre 1913.

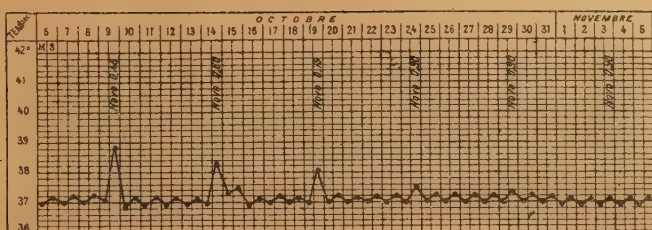


Fig. 1. — Syphilis primaire. Réaction fébrile, type Herxheimer. Parfaite tolérance : les réactions diminuent à mesure que les doses augmentent.

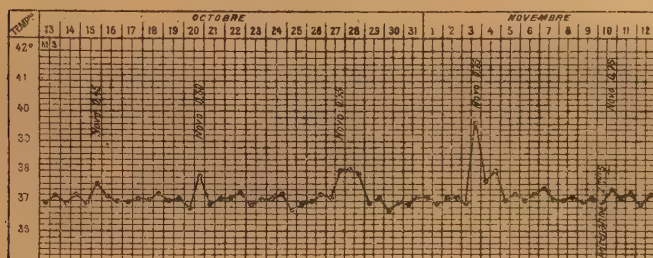


Fig. 2. — Réaction fébrile d'intolérance, Action de l'adrénaline (Obs. III).

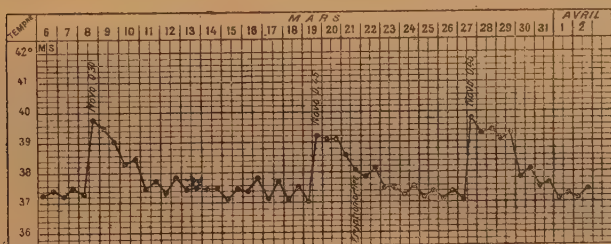


Fig. 3. — Fièvre prolongée. Intolérance arsénicale.

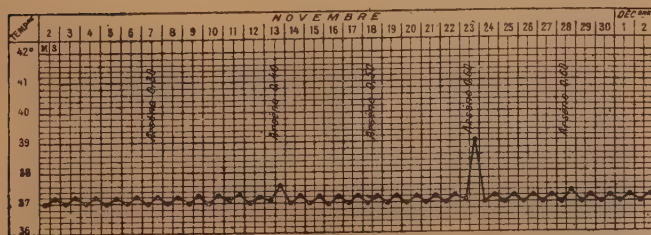


Fig. 4. — Syphilis latente. La fièvre d'injection se produit après la 4^e injection et elle la suit immédiatement.

2° L'état stationnaire de la réaction de Wassermann ou même son augmentation d'intensité pendant toute la durée des réactions fébriles.

3° La leucocytose habituelle du liquide céphalo-rachidien dont les éléments cellulaires subissent une augmentation après chaque injection.

4° L'action négative de l'adrénaline sur l'évolution des accidents.

Les phénomènes fébriles dans cette forme comme dans la forme précédente, ne contre-indiquent pas la continuation du traitement et l'augmentation progressive des doses. Il convient au contraire de le prolonger et de l'intensifier jusqu'à la disparition totale de la réaction fébrile.

3. *La fièvre d'injection se reproduit après chaque injection suivant une courbe stationnaire ou progressivement ascendante* (planche II). Ici la fièvre se répète après les injections successives, mais, au lieu de décroître, le mouvement fébrile reste stationnaire ou augmente d'intensité à mesure que l'on s'éloigne de la première injection. Cette évolution ascendante s'observe alors même que les doses seraient identiques ou de moins en moins élevées. Il s'agit d'une *réaction d'intolérance*, indiquant la nécessité de modérer, suspendre ou arrêter le traitement. Par opposition avec la précédente forme, elle se caractérise par les phénomènes suivants :

1° La persistance ou l'augmentation des phénomènes fébriles malgré l'amélioration et même la disparition des symptômes syphilitiques.

2° La persistance ou l'augmentation des phénomènes fébriles, bien que la réaction de Wassermann diminue d'intensité ou disparaisse.

3° La persistance ou l'augmentation des phénomènes fébriles bien que le liquide céphalo-rachidien soit intact et dépourvu d'éléments cellulaires.

4° L'action favorable de l'adrénaline à dose suffisante.

L'adrénaline en pareil cas permet la continuation du traitement. La persistance de la fièvre malgré son emploi engage à la réserve; elle doit faire soupçonner une affection intercurrente.

b) *Fièvre intercalaire*. — La fièvre intercalaire est rare. Elle a été relevée dans la statistique ci-dessus mentionnée 46 fois seulement. Elle apparaît généralement au début du traitement; elle est exceptionnelle après la 3^e injection.

Elle est due soit à une *affection intercurrente*, revêtant alors les caractères propres à cette affection, soit à l'*intolérance arsenicale*, représentant, comme la forme précédente, une indication de modérer, suspendre ou arrêter le traitement. Tantôt elle est associée à la fièvre d'injection qu'elle continue dans les jours qui suivent : c'est la *fièvre prolongée* (planche III). Tantôt elle survient isolément le 2^e, 3^e ou 4^e jour après l'injection : c'est la *fièvre intercalaire* proprement dite. Sa date d'apparition est parfois reculée au 5^e jour. Elle implique ainsi la nécessité d'un délai minimum de 5 jours entre les injections. Sa durée et son intensité varient avec le degré de l'intolérance. Elle s'accompagne de fatigue, asthénie, insomnie, nausées, prurit, douleurs articulaires ou musculaires. Parfois aussi elle représente le seul symptôme d'intolérance, d'où la nécessité de prendre chaque jour matin et soir la température des malades soumis au traitement. Elle cède, comme la forme précédente, à l'emploi de l'adrénaline.

3° Céphalée du salvarsan.

Elle est peu fréquente, mais caractéristique. Une à plusieurs heures après l'injection, parfois au cours de celle-ci, apparaît subitement une *céphalée* extrêmement violente, d'une intensité telle qu'elle arrache des gémissements au malade. Il porte les mains à la tête, ferme les yeux, a l'impression que la tête va éclater et qu'il va mourir. Cette *céphalée* est diffuse, avec prédominance occipitale, plus rarement frontale. Sa durée est en moyenne d'une demi-heure. Elle cesse aussi brusquement qu'elle est apparue.

La *céphalée* du salvarsan se différencie de la *céphalée* syphilitique et de la *céphalée* concomitante des réactions fébriles que nous avons étudiées. Parfois elle constitue le prodrome de l'apoplexie séreuse. Elle paraît liée à des phénomènes de congestion cérébrale et cède à l'adrénaline.

4° Crise nitritoïde.

La *crise nitritoïde* est ainsi désignée par analogie avec les phénomènes qui se passent après l'inhalation de nitrite d'amyle. Très fréquente autrefois avec le sel acide de salvarsan, elle est devenue plus rare avec les produits neutres et en particulier le néosalvarsan. Les faibles doses sont, comme les doses fortes, susceptibles de la produire; les solutions concentrées paraissent la favoriser. Elle est plus fréquente chez la femme et paraît liée à une prédisposition naturelle des sujets.

Elle apparaît pendant ou immédiatement après l'injection, rarement dans un délai supérieur à deux heures.

Un *phénomène avertisseur* habituel consiste en un goût

d'éther, ou salé, ou alliacé, qui surprend le malade dès le cours de l'injection, et qui peut être remplacé par une odeur analogue. En même temps le malade est pris de salivation. Brusquement le facies devient vultueux, congestionné, avec enflure des lèvres, de la langue, des paupières, injection des conjonctives, larmolement, expectoration sanguinolente, parfois épistaxis. Le pouls devient rapide et petit (100-120), le visage progressivement cyanotique et l'état général inquiétant. Le malade souffre de céphalée, de coliques, d'une sensation d'angoisse pouvant aller jusqu'à la syncope. Ces troubles disparaissent en général après un temps qui varie entre quelques minutes et plusieurs heures, et laissent le malade absolument brisé et asthénique. Il persiste parfois dans les jours suivants un état nauséux, avec douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, céphalée, douleurs articulaires ou musculaires réalisant un *syndrome pseudo-sérique* décrit par certains auteurs et traduisant des phénomènes d'intolérance.

La *forme légère* est caractérisée par des symptômes atténués, rougeur du visage, nausées, larmolement, salivation, apparaissant brusquement lorsque l'injection est terminée, et disparaissant en quelques minutes. Il existe des *formes localisées*, variables avec chaque malade, et se caractérisant par la prédominance d'un symptôme ou la localisation des symptômes à un organe.

5° Apoplexie séreuse.

L'apoplexie séreuse, aujourd'hui exceptionnelle, est un accident grave, parfois suivi de mort. Elle s'observe à toutes les périodes de la syphilis, spécialement au

cours de la période secondaire active, en dehors de toute manifestation cérébrale antérieure, rarement après la première injection, plus souvent après la deuxième ou la troisième.

Sa date d'apparition est variable, parfois dans les heures qui suivent l'injection, en général le 3^e ou 4^e jour. Elle peut être subite, le malade étant pris de convulsions et tombant dans le coma. Elle est le plus souvent précédée de *prodromes*, fatigue, asthénie, céphalée, fièvre, qui permettent de la prévoir.

Le *coma* s'observe à différents degrés. Tantôt le malade présente un état subcomateux, avec immobilité complète, prostration absolue, globes oculaires fixes, pouls filiforme. Tantôt c'est le tableau du coma confirmé, respiration bruyante, visage congestionné, membres en résolution complète, myosis et abolition du réflexe cornéen, raideur de la nuque et trismus. Le *liquide céphalo-rachidien* présente peu d'altérations; sa tension est parfois exagérée, et il peut être le siège d'une légère réaction cellulaire (3-4 lymphocytes par champ, Balzer et Mlle Condat). Dans certains cas, les symptômes prédominent au niveau de l'*appareil pulmonaire* (congestion, œdème).

La mort survient dans la majorité des cas si l'on n'intervient pas. A l'autopsie on trouve des foyers hémorragiques disséminés dans le cerveau, sans réaction inflammatoire ni lésions cérébrales macroscopiques. Microscopiquement on ne trouve aucune trace de nécrose, de suppuration ou de ramollissement, mais seulement de l'œdème cérébral écartant les fibres nerveuses. Les cellules sont dans un état d'intégrité absolue. On peut observer des thromboses hyalines

dans certains vaisseaux capillaires, sans ramollissement dans le territoire correspondant.

La pathogénie de la crise nitritoïde et de l'apoplexie séreuse a été longtemps discutée. On a invoqué tour à tour une *anaphylaxie individuelle* (Ravaut), une *intoxication arsenicale* (Gaucher), une *réaction d'Herxheimer* sur les méninges touchées par le tréponème (Pinkus, Leredde). M. Danysz (1) les a récemment comparées à des crises anaphylactiques résultant de la formation dans le plasma sanguin, de *précipités insolubles* par combinaison du sel arsenical avec les phosphates de chaux du plasma, et donnant lieu à des embolies dans les capillaires. S'ils se redissolvent, les accidents, en général précoces et légers, prennent fin rapidement. Si les produits précipités sont en telle quantité que leur dissolution est impossible, les accidents s'aggravent et aboutissent aux crises épileptiformes et au coma. M. Danysz fait observer que ces accidents sont surtout fréquents aux 2^e et 3^e injections. Pour lui ils sont susceptibles d'être évités si l'on pratique une demi-heure avant l'injection principale, l'injection d'une faible quantité de sel arsenical (0,01 cg. à 0,02 cg.) qui prémunit l'organisme contre les accidents d'intolérance.

En réalité ils paraissent dûs à des *troubles mécaniques de vaso-dilatation intensive*, provoquée par le produit arsenical. La prédominance des troubles vasomoteurs dans l'allure clinique de la crise nitritoïde, l'évolution des accidents, les lésions anatomiques constatées à l'autopsie des cas d'apoplexie séreuse, témoignent en faveur de cette pathogénie. Le rôle de l'*adrénaline*, antagoniste des accidents, la confirme.

(1) DÁNYSZ. Académie des Sciences, novembre 1916.

M. Milian a montré l'action remarquable de l'adrénaline dans le traitement préventif et curatif des différents troubles d'intolérance. *L'adrénaline empêche l'apparition du coma et de la crise nitritoïde*, si elle est administrée à titre préventif avant l'injection. *L'adrénaline enraie la crise nitritoïde et l'apoplexie séreuse une fois déclarées*, si elle est administrée, dans les conditions voulues, au cours de ces accidents. Nous rappellerons l'observation de MM. Florand et Milian, rapportée à la Société Médicale des Hôpitaux (novembre 1913,) dans laquelle une malade tombée dans le coma à la suite d'une 2^e injection de 0,30 centigrammes de salvarsan, dut la guérison à l'administration de 4 milligrammes de suprarenine. L'adrénaline est également susceptible d'enrayer ou d'empêcher les autres manifestations d'intolérance, en particulier la céphalée et les réactions fébriles d'intolérance.

Nous apportons 3 observations puisées dans le service de M. Milian, qui montrent une fois de plus l'action de l'adrénaline sur les phénomènes comateux et sur les réactions générales ou fébriles d'intolérance.

Observation I (planche V)

G. L... 32 ans, syphilis tertiaire. Perforation de la voûte palatine et de la cloison nasale, n'ayant jamais été traitée.

Le 27 novembre 1917, le malade reçoit 0,45 centigrammes de *novarsénobenzol*. Les réactions générales sont peu marquées, la fièvre d'injection ne dépasse pas 38°2. Un peu de céphalée, sans vomissements, sans diarrhée, sans symptômes d'intolérance grave. La température retombe le lendemain de l'injection à 37°2.

Le 29 et le 30 novembre, il se produit une élévation de la température vespérale à 38°2 et 38°4. Le malade se plaint

d'une très grande fatigue, tête lourde, anorexie. Le 1^{er} décembre, la température retombe à 37°7, l'asthénie persiste. Le 2 décembre à 7 heures du matin, il est pris d'un violent mal de tête. On le trouve au moment de la visite, une heure et demie après, dans un état semi-comateux avec prostration et immobilité complète. Les globes oculaires sont immobiles et les paupières ne présentent que des mouvements très espacés. La ligne blanche surrénale est très accusée. La tension artérielle donne 15 maximum et 9 minimum au Pachon. Il a été donné à 7 heures 45 per os une ampoule de 2 milligrammes 5 d'adrénaline Clin. Déjà la céphalée, pourtant violente a disparu. La température est de 39°2. On injecte un milligramme d'adrénaline Clin intramusculaire et un

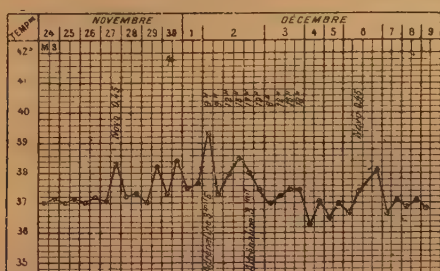


Planche V.

demi-milligramme sous-cutané. *Immédiatement* la mobilité du visage renaît, les paupières battent, les globes oculaires remuent. Il se met à parler, il demande à boire, il tourne la tête à droite et à gauche, il rit. La transformation est complète, en même temps que se développe le tremblement. La tension artérielle donne au Pachon 16 maximum, 7 minimum. La leucoréaction est marquée et la pâleur livide. La température tombe à 37°3.

A 19 heures, la tension mesure 16,5 maximum, 8 minimum. Les urines sont abondantes, claires comme de l'eau. L'amélioration générale persiste. Le thermomètre marque 38°5. On rend 3 milligrammes d'adrénaline Clin per os à cause de l'élévation de température.

Le 3 décembre, le malade se trouve bien, sauf très fatigué. Il a beaucoup dormi la nuit, et a sommeil. La tension est de 15,5 maximum, 7,5 minimum. Elle varie d'un moment à l'autre et était il y a quelques minutes, de 12 maximum, 7,5 minimum. La ligne blanche reste très marquée. La température est de 37°, le pouls 68 régulier. Les urines sont abondantes, ne contiennent ni sucre, ni albumine. Un vomissement se produit à 13 heures, unique, bilieux, avec efforts.

La température est normale les jours suivants. Le 6 décembre, nouvelle injection de 0,45 centigrammes de novarsénobenzol, sans adrénaline. *Elle est parfaitement supportée*. La tension artérielle donne : avant l'injection, 14,5 maximum, 7,5 minimum. Quinze minutes après l'injection : 11 maximum, 7 minimum. Vingt minutes après l'injection : 15 maximum, 7 minimum. Vingt-cinq minutes après l'injection : 16 maximum, 7 minimum. Trois heures après l'injection : 15,5 maximum, 6 minimum. La température vespérale est 38°. Les réactions générales sont à peu près nulles.

Les jours suivants, la température vespérale ne dépasse pas 37°2. L'état général est bon. Le malade reste en observation.

Dans les antécédents du malade, on relève une grande fatigue générale datant de 2 mois avant son entrée. Il montait aux lignes sans sac ; il a été évacué plusieurs fois pour faiblesse, sur le dépôt divisionnaire. Le teint est terreuse et la muqueuse labiale présente par places des taches pigmentaires.

Observation II.

A. W... Syphilis secondaire. Traitement par l'arsénobenzol..

Il reçoit une première injection de 0,20 centigrammes d'arsénobenzol le 11 janvier 1917, une deuxième injection de 0,30 centigrammes le 18 janvier, une troisième injection de 0,40 centigrammes le 23 janvier, une quatrième injection de 0,45 centigrammes le 30 janvier, une cinquième injection de

0,50 centigrammes le 6 février. Les premières injections sont bien tolérées; la température est normale après chaque injection, sauf après la troisième (0,40 centigrammes) où elle monte le soir à 37°9. La température vespérale intercalaire ne dépasse pas 37°4. La cinquième injection (0,50 centigrammes, détermine au contraire une *très violente réaction*; la température monte le soir à 39°2, le malade présente une céphalée violente, avec vomissements, diarrhée et asthénie marquée. La température vespérale des jours suivants est : 37°7 le 7 février, 37°6 le 8 février, 37°5 le 9 février; elle tombe ensuite à 37°2 où elle se maintient.

Nouvelle injection le 13 février. Par suite d'une erreur de l'aide chargé de la préparation des doses, le malade reçoit 0,75 centigrammes d'arsénobenzol, et on ne s'aperçoit de l'erreur qu'une fois l'injection terminée. On administre immédiatement au malade un milligramme et demi d'adrénaline intramusculaire, un demi-milligramme sous-cutané, et dans les heures qui suivent 7 milligrammes en ingestion. L'injection, bien que la dose soit très supérieure à la précédente, est cette fois *très bien supportée*, et le malade ne présente aucune réaction générale. La température atteint le soir 38°8, élévation thermique qui aurait été vraisemblablement évitée si l'on avait administré plus tôt l'adrénaline.

Une injection de 0,70 centigrammes d'arsénobenzol pratiquée le 19 février, avec 3 milligrammes d'adrénaline per os avant et après l'injection, est elle-même parfaitement tolérée, et cette fois la température vespérale ne dépasse pas 37°8.

Observation III. (voir planche II, page 39).

P. S..., 23 ans. Syphilis datant de 5 ans, déjà traitée par 3 injections de novarsénobenzol dans le passé.

Il reçoit une 1^{re} injection de 0,45 centigrammes de novarsénobenzol le 15 octobre 1917, une 2^e injection de 0,60 centigrammes le 20 octobre, une 3^e injection de 0,75 centigrammes le 27 octobre, une 4^e injection de 0,75 centigrammes le 3 novembre. Chacune de ces injections détermine une

réaction fébrile de plus en plus marquée : la première, 37°6 la seconde, 37°8; la troisième 38° se répétant d'ailleurs le lendemain (*fièvre prolongée*), la quatrième beaucoup plus intense, 39°6 Cette évolution ascendante de la fièvre d'injection est le type de la *réaction fébrile d'intolérance*. Chaque réaction s'accompagne de phénomènes généraux de plus en plus marqués, céphalée, frissons, asthénie, et d'une ébauche de crise nitritoïde suivant immédiatement l'injection et n'ayant nécessité à aucun moment l'emploi de l'adrénaline.

On pratique une 5^e injection, de 0,75 centigrammes, le 10 novembre. En raison de la violence de la dernière réaction, on administre per os 2 milligrammes 5 d'adrénaline Clin avant l'injection. *Aucune réaction ne se produit*, le malade ne présente ni céphalée, ni troubles vaso dilatateurs et la température vespérale ne dépasse pas 37°4. Une 6^e injection de 0,75 centigrammes le 15 février, une 7^e injection de 0,90 centigrammes le 22 février, sont également bien tolérées, cette fois sans adrénaline, et la température reste normale.

L'adrénaline constitue donc le traitement de choix des accidents d'intolérance. Elle est l'*antagoniste* parfait du salvarsan, et n'est pas un antidote capable de neutraliser son action parasiticide. Le *mécanisme* de son action n'est pas seulement d'ordre *vaso-constricteur*, car certains symptômes tels que l'asthénie et la fièvre sont également influencés favorablement, alors que les vaso-constricteurs purs, tels que l'ergotinine, n'ont qu'une action médiocre ou nulle. Il s'y joint une action *surrénale et toni-cardiaque*.

Trois conditions sont d'ailleurs nécessaires à cette action :

1^o *L'adrénaline doit être administrée à dose suffisante*. Celle-ci est de beaucoup supérieure aux doses classiques; elle est d'un milligramme au minimum et peut

atteindre ou dépasser 4 milligrammes en l'espace d'une heure ou deux. L'*injection* n'est pas intraveineuse, mais sous-cutanée ou intra-musculaire de manière que l'élimination ne soit pas trop rapide. A titre préventif de la crise nitritoïde ou de la réaction fébrile d'intolérance, l'injection d'adrénaline est faite 10 minutes avant l'injection arsenicale. L'adrénaline peut être administrée par *ingestion* sous forme de granules ou de solution. Comme les accidents graves se déclarent généralement aux 3^e et 4^e jours après l'injection, il est utile, lorsqu'on les redoute, de prolonger l'action de l'adrénaline par l'administration d'un milligramme à un milligramme et demi quotidien.

2° Elle doit être administrée dans le plus bref délai possible après l'apparition des accidents.

3° Elle doit être pure et de bonne qualité. Elle est alors incolore et limpide, ne contient aucun élément ni aucune moisissure en suspension, comme il s'en produit fréquemment dans les produits altérés. Elle donne par l'addition d'une goutte de perchlorure de fer une *coloration verte* apparaissant immédiatement. Ces conditions ne sont pas toujours réalisées pratiquement. Elles expliquent certains insuccès. Un produit ne réunissant pas les qualités précédentes doit être rejeté.

Conséquences de l'injection d'adrénaline. — L'injection est douloureuse; elle donne l'impression d'un choc pénible au lieu injecté; elle laisse de la gêne pendant un jour ou deux. Elle détermine après quelques minutes une pâleur marquée, parfois syncopale (*leuco-réaction*). Le pouls s'accélère et la tension artérielle augmente. Le malade est pris d'un *tremblement* à

grandes oscillations qui secoue le lit et s'accompagne d'une sensation de froid intense. Il n'accuse aucun malaise et ressent même une impression de bien-être. A la suite des doses élevées, les urines présentent une *glycosurie* plus ou moins marquée et passagère.

6° Anémie du Salvarsan

On constate fréquemment à la suite des injections arsenicales une *hypoglobulie* plus ou moins marquée, que l'on a rapportée à une action hémato-toxique du médicament. L'hypoglobulie apparaît dans les heures qui suivent l'injection. Le nombre des hématies s'abaisse de 500.000 à 1.000.000 par millimètre cube en 24 heures. Elle est variable suivant les sujets, et d'autre part ne semble pas, chez un même sujet, proportionnelle à la dose injectée. Chez certains malades une injection de 0,30 centigrammes suffit à déterminer l'hypoglobulie ; chez d'autres l'hypoglobulie est seulement produite par les doses élevées de la fin de la cure. Elle est de durée variable et peut persister plus ou moins ; mais elle est en général *transitoire*, et bien qu'elle soit susceptible de se reproduire après chaque injection, la réparation sanguine se fait entre les injections avec une rapidité remarquable. Il est fréquent de constater que le nombre des hématies, qui avait diminué en quelques heures de 1.000.000 redevient normal après 4 à 5 jours. L'abaissement du nombre des hématies apparaît d'ailleurs indépendant de toute modification notable des autres éléments de la formule sanguine. La *résistance globulaire* est normale. La réparation sanguine se produit sans que l'on observe *d'hématies de type anormal*. Les *globules blancs* ne sont pas modifiés. Le nombre des leu-

cocytes ne varie pas, et la proportion des différents leucocytes entre eux reste normale, sauf peut-être apparition d'une légère *éosinophilie*.

L'hypoglobulie est communément attribuée à une *destruction globulaire* causée par le salvarsan. Elle se produit en effet immédiatement après l'injection et serait en rapport avec une action hématotoxique spéciale de l'arsenic. Or cette action hématotoxique doit être bien faible, en raison du caractère essentiellement transitoire de l'anémie, de la rapidité habituelle de la réparation sanguine, et de la rareté des anémies accentuées et persistantes; bien plus on observe, dans des cas nombreux, que le nombre des hématies a augmenté après deux mois de traitement; enfin l'arsenic paraît exercer une action favorable sur l'état général et lutter efficacement contre l'anémie de la syphilis secondaire. D'autre part l'action vaso-dilatatrice déterminée par le salvarsan au niveau des différents organes, peut donner lieu, dans la masse sanguine elle-même, à une augmentation passagère de la quantité du sérum, et l'anémie peut être liée, au moins en partie, à une *dilution* plus ou moins étendue des éléments figurés; l'anémie du salvarsan rentrerait ainsi dans le cadre des accidents mécaniques que nous avons étudiés.

Pratiquement, l'anémie transitoire du salvarsan n'influe pas sur les résultats thérapeutiques considérés dans leur ensemble. Elle impose seulement entre les injections un délai minimum de 5 jours en moyenne, nécessaire à la réparation sanguine. *Cette dernière paraît plus rapide lorsque les injections mercurielles sont associées au traitement arsenical* (Langevin, Brûlé et A.-P. Marie).

La *pression sanguine* subit des variations constantes au cours du traitement arsenical. L'*abaissement de la tension artérielle* est la règle au cours de l'injection; il atteint couramment 2 à 4 centimètres au Pachon, et il est en rapport avec les phénomènes de vaso-dilatation. Dans les heures qui suivent, la tension remonte à son niveau antérieur et le dépasse même fréquemment.

7° Réaction d'*Herxheimer*.

La *réaction d'Herxheimer* est une réaction inflammatoire qui survient au niveau des différentes lésions syphilitiques sous l'influence du traitement arsenical. Elle se traduit soit par des accidents cutanés ou muqueux, soit par des manifestations générales et viscérales. Elle n'est d'ailleurs pas spéciale à l'arsenic, mais s'observe également, à un moindre degré, avec le mercure (Jarisch, Jadassohn et Rille).

Elle est surtout provoquée par le salvarsan et le néosalvarsan. Elle se produit quel que soit le mode d'injection et quelle que soit la dose. Elle suit *de très près* l'injection (généralement la première), et elle est *transitoire*. Elle s'observe également dans les deux sexes. Les symptômes auxquelles elle donne lieu sont variables suivant que la réaction est d'ordre local ou d'ordre général; ils doivent être étudiés dans les deux cas.

a) *Manifestations cutanées et muqueuses*. — Tous les accidents cutanés de la syphilis sont susceptibles de réagir au traitement. Le *chancre*, surtout dans les formes infiltrées où l'induration est plus marquée, devient turgescant et suintant au bout de quelques heures; les variétés érosive, ulcéreuse, ecthymateuse, présentent en général une réaction moins nette.

La *roséole* donne surtout une réaction typique. Apparaissant d'emblée, très tôt après l'injection, parfois dans les deux heures, elle atteint son maximum en 12 à 24 heures et s'éteint après 3 à 4 jours. Elle se caractérise par des taches érythémateuses plus ou moins confluentes, de coloration rouge-vif nettement plus marquée que la roséole antérieure, se développant soit au niveau de la première éruption soit en des points jusqu'alors respectés ou inhabituels (visage). Elle peut mettre en valeur une roséole latente ou virtuelle. Les éléments de la première roséole augmentent de nombre et d'étendue; ils sont parfois œdémateux, urticariens, d'autres fois purpuriques; ils s'accompagnent généralement de fièvre et de malaise, qui suivent exactement la courbe ascendante, stationnaire et descendante de la réaction locale.

Les *syphilides papuleuses* présentent une réaction analogue, bien qu'en général moins marquée. Les papules deviennent plus rouges, plus saillantes, s'entourent quelquefois d'une zone congestive. Les *syphilides pigmentaires* réagissent également. Les *reliquats inflammatoires* d'anciennes lésions, macules ou cicatrices, réagissent dans le cas de syphilis latente, non guérie. Les cicatrices simples, non inflammatoires, ne présentent jamais de réaction semblable.

Les *syphilides ulcéreuses de la syphilis maligne précoce* réagissent exceptionnellement (Kalb).

Les *syphilides muqueuses* donnent une réaction moins fréquente que les manifestations cutanées. Elles peuvent cependant devenir plus turgescents avec une rougeur plus marquée sur les éléments et à leurs alentours.

Quant aux *gommès*, non ouvertes elles augmentent

passagèrement de volume; ulcérées elles deviennent turgescentes, suintantes, hyperémiées. Ces phénomènes gardent ici comme ailleurs leur caractère passager et rétrocedent spontanément.

b) *Manifestations générales.* Elles sont associées aux manifestations cutanées et muqueuses, ou se produisent isolément. Dans le premier cas, elles s'ajoutent à un syndrome clinique dont l'origine n'est pas douteuse. Dans le second, elles peuvent prêter à l'erreur avec les réactions fébriles d'intolérance.

Nous avons vu précédemment (voir fièvre du salvarsan), que les manifestations générales de la réaction de Herxheimer donnaient lieu soit à un mouvement fébrile isolé, survenant après une première injection et ne se reproduisant pas après les injections suivantes, soit à un mouvement fébrile se reproduisant après plusieurs injections successives suivant une courbe progressivement descendante. Nous ne reviendrons pas sur les symptômes qui permettent de les différencier d'avec les manifestations générales d'intolérance. Parfois cependant le diagnostic différentiel en est délicat, par l'association possible des deux ordres de manifestations et par la coexistence de la réaction de Herxheimer et des phénomènes d'intolérance. La conduite thérapeutique s'inspire alors de l'étude attentive des symptômes et de leur évolution. La réaction de Herxheimer fébrile est un signe révélateur de foyers syphilitiques dans l'organisme, et doit être traitée comme telle.

c) *Réactions viscérales.* Toutes les lésions viscérales donnent lieu à la réaction de Herxheimer, et celle-ci se manifeste au niveau des différents organes. Les organes les plus fréquemment touchés sont le *foie*, les

reins et le *système nerveux*. Les autres réactions viscérales sont rares.

1) *Réaction hépatique*. — Elle s'observe surtout dans le cas de lésions hépatiques diffuses, les cirrhoses, les angiocholites de nature syphilitique. Elle est exceptionnelle dans les lésions hépatiques localisées, telles qu'une gomme.

La réaction de Herxheimer hépatique survient au début du traitement arsenical. Le type en est l'*ictère précoce du salvarsan* décrit par certains auteurs. Dans les jours qui suivent l'injection, parfois immédiatement après celle-ci, l'ictère apparaît ou s'accroît, s'accompagnant de coloration des urines, d'augmentation de volume du foie et de troubles généraux tels que fatigue et asthénie. Ces phénomènes sont essentiellement transitoires, et sauf l'ictère qui peut s'accroître jusqu'au 7^e ou 8^e jour, ils rétrocedent rapidement. Ils s'atténuent ou ne se reproduisent pas aux injections suivantes, malgré l'augmentation des doses.

L'apparition précoce après l'injection, le caractère transitoire de l'ictère, sa rétrocession sous le traitement, l'absence d'autres phénomènes d'intolérance permettent de différencier la réaction de Herxheimer hépatique d'avec les récidives ou les manifestations toxiques. Elle constitue un signe révélateur de lésions hépatiques syphilitiques latentes.

2) *Réaction rénale*. — Le rein porteur de lésions syphilitiques peut, comme le foie, être touché par la réaction. Elle donne rarement lieu à des symptômes fonctionnels, mais elle se caractérise après chaque injection par l'*augmentation passagère de l'albuminurie*. L'augmentation de l'albuminurie s'atténue à

mesure que les injections sont répétées, et finit par disparaître.

3) *Réactions nerveuses*. — Elles se manifestent soit au niveau des *nerfs crâniens*, soit au niveau des *organes centraux*.

α) *Nerfs crâniens*. — Les nerfs crâniens les plus fréquemment touchés sont le *facial et l'auditif*. Le syndrome déterminé par la réaction de Herxheimer est analogue à celui des neuro-récidives auxquelles ces deux nerfs sont également prédisposés; il ne se différencie de ce dernier que par sa date d'apparition précoce et son évolution rapide.

La *paralysie faciale* survient au cours du traitement. Elle est passagère. Elle s'atténue et disparaît à mesure que le traitement est poursuivi (1).

La *réaction auditive* est variable suivant qu'elle atteint la branche cochléaire ou la branche vestibulaire du nerf auditif. Dans le premier cas, elle se traduit par des bourdonnements d'oreille et de la surdité. Dans le second, elle donne lieu à des vertiges, type vertige de Ménière, et à des vomissements parfois incoercibles. Ces deux ordres de symptômes sont d'ailleurs fréquemment associés. Ils apparaissent précocement, s'atténuent rapidement mais peuvent inquiéter par leur gravité apparente. Ils ont été attribués à tort à une action neurotoxique du salvarsan, et cèdent au contraire au traitement arsenical intensif.

β) *Organes centraux*. — La manifestation habituelle de la réaction des organes centraux est la *céphalée*. Tantôt elle apparaît comme une exacerbation transitoire de la céphalée syphilitique. Tantôt elle est mise en

(1) EHRLICH. Congrès de Karlsruhe, in *Munch. med. Woch.* 1911, n° 47.

évidence par le traitement. Dans les deux cas elle présente les caractères de la *céphalée syphilitique* : elle est *localisée*, siégeant au niveau du front, de la région sus-orbitaire, ou en d'autres points indemnes de toute lésion objective; elle est *intermittente*, à maximum vespéral et nocturne. Elle disparaît en 2 à 3 jours. Elle constitue un symptôme fréquent et ne doit pas être confondue avec la *céphalée toxique* du salvarsan.

On a signalé des cas, d'ailleurs rares, d'*hémiplégie*. L'hémiplégie peut se montrer passagèrement alors qu'elle était latente. Au cours d'une hémiplégie avérée, ou chez un malade porteur d'une lésion cérébrale latente, le *fourmillement hémiplégique* peut être l'expression d'une réaction de Herxheimer. Celle-ci se traduit de même, dans certains cas de *radiculite*, par des fourmillements d'un territoire déterminé en rapport avec cette radiculite.

Les *douleurs fugitives du tabes* sont fréquemment exagérées par le traitement salvarsanique. Une demi heure après l'injection, le malade est pris de douleurs extrêmement aiguës et subintrantes. Elles persistent au même degré d'intensité 24 à 48 heures, puis s'atténuent et disparaissent. Elles sont susceptibles de se calmer sous l'effet de la morphine, mais celle-ci n'agit qu'à haute dose (2 à 5 cg.). Elles s'atténuent parfois avec la répétition des injections. Elles peuvent être expliquées par la réaction de Herxheimer, mais leur pathogénie n'est pas entièrement élucidée.

Les manifestations nerveuses sont accompagnées généralement d'une *réaction méningée*, décelée par la ponction lombaire. La réaction du liquide céphalo-rachidien est, comme les manifestations cliniques, pré-

cocce et transitoire; elle persiste cependant parfois après leur disparition. Dans le cas où le malade présentait antérieurement des modifications du liquide, la réaction se traduit par une exacerbation passagère de ces troubles. En l'absence d'antécédents méningés, elle est le plus souvent peu intense et se réduit à une augmentation légère de l'albumine et à une lymphocytose atténuée. Sa signification reste la même au point de vue de l'existence de lésions méningées latentes.

Considérée à un point de vue général, la réaction de Herxheimer comporte une *valeur diagnostique* et une *valeur pronostique*. Elle permet de déceler une infection syphilitique latente et de localiser certaines lésions syphilitiques du foie, des reins, du système nerveux. La réactivation du Wassermann n'est autre qu'une réaction de Herxheimer se traduisant sous l'influence de l'injection d'épreuve, par des modifications biochimiques du sérum sanguin. La réaction s'observe d'autre part au cours des syphilis rebelles et récidivantes, ainsi que dans certaines formes arséno-résistantes. Elle traduit un processus à tendance rebelle et de pronostic réservé, et elle commande par suite un traitement intensif.

La *pathogénie* de la réaction de Herxheimer est discutée. Pour Thalmann, elle résulte de la destruction des spirochètes par le médicament, et de la libération secondaire des poisons qu'ils contiennent (*syphilis-endotoxine hypérémiante*). Or cette destruction est constante et la réaction ne l'est pas. Aussi Fränkel et Grouven admettent-ils une *réaction vaso-motrice* individuelle sous la même influence. Les conditions dans lesquelles s'exerce cette réaction restent elles-mêmes inexpliquées. J. Baum invoque une action directe du

médicament sur les produits syphilitiques, analogue à l'action de la *tuberculine* sur les produits tuberculeux. Pour Richard Kalb, la réaction de Herxheimer serait comparable à la réaction de la tuberculine sur le lupus. Encore conviendrait-il d'expliquer cette dernière, et l'arsenic est-il difficilement comparable à la tuberculine, produit du virus. Pour Ehrlich, Iversen, Wechselmann, Loeb, la réaction est déterminée par l'*excitation des spirochètes sous l'effet de doses médicamenteuses insuffisantes*. En fait elle s'observe surtout à la suite de faibles doses, et bien qu'elle puisse également s'observer avec des doses relativement élevées (Gennerich), elle paraît en rapport avec une *action insuffisante du médicament*. Elle se produit, comme nous l'avons vu, dans les cas rebelles, où la récurrence est prochaine, et ne diffère pas essentiellement des *récidives syphilitiques*. Entre la réaction de Herxheimer et la récurrence syphilitique, on peut observer tous les intermédiaires. L'une et l'autre se traduisent par les mêmes symptômes et méritent d'être rapprochées. L'insuffisance d'action de l'arsenic semble tenir moins à l'emploi de trop faibles doses qu'à l'*arséno-résistance* de la syphilis en cause.

8° *Accidents toxiques.*

Par opposition avec les troubles précédents, les *accidents toxiques proprement dits*, dus à l'action directe du médicament, sont exceptionnels. Ils se différencient des manifestations de la réaction de Herxheimer et des récidives syphilitiques par un certain nombre de caractères qui leur appartiennent en propre :

1° Ils apparaissent précocement à la suite de doses

élevées et répétées ou à la suite de doses faibles chez des malades aux émonctoires touchés.

2° Ils sont aggravés par la continuation du traitement, atténués au contraire par sa cessation.

3° Ils s'observent à toutes les périodes de la syphilis; ils s'observent également chez des malades non-syphilitiques traités par l'arsenic.

4° Le liquide céphalo-rachidien reste normal au cours de ces accidents; il présente seulement parfois une légère hyperalbuminose sans lymphocytose (Sicard et Gutmann). La réaction de Wassermann est elle-même négative ou tend à le devenir.

5° Ils coïncident avec des phénomènes généraux d'intoxication arsenicale : troubles gastro-intestinaux, vomissements et diarrhée, oligurie, mélanodermie, poly-névrites des nerfs périphériques, parfois surdité et bourdonnements d'oreille.

Les accidents toxiques peuvent être d'*ordre hépatique*; sur 17 cas d'ictère rapportés dans une statistique, M. Milian signale un cas d'ictère précoce, accompagné d'éruptions érythémateuses et urticariennes, vraisemblablement toxique. Ils sont exceptionnellement d'*ordre rénal*. Ils sont surtout d'*ordre nerveux*, dûs à l'action neuro-toxique du médicament sur les centres nerveux : *neurophylaxie toxique de Sicard*.

Le neurotropisme de l'arsenic varie essentiellement d'un produit à l'autre. Il est à peu près nul avec le salvarsan et le néosalvarsan, il est beaucoup plus marqué avec certains sels du groupement phénylarsénic, atoxyl, arsacétine, hecline. C'est à la suite de l'emploi de ces derniers qu'on a observé surtout l'apparition de troubles neurotoxiques.

L'*atoxyl* exerce un neurotropisme certain sur le nerf optique et sur le nerf auditif. Les *névrites optiques* qu'il détermine ont le caractère de névrites toxiques (atrophie optique, Terrien), différentes des névrites infectieuses signalées chez les syphilitiques traités par le salvarsan (Coutela). Les expériences déjà anciennes d'Ehrlich démontrent d'autre part son action nocive sur le *nerf auditif*. Quand on injecte une dose non mortelle d'*atoxyl* à la souris, celle-ci présente rapidement des lésions auditives se traduisant par un *vertige giratoire* qui la transforme en souris dansante; elle est prise d'agitation permanente et tourne en cercle dans un sens unique.

L'*arsacétine* détermine dans les mêmes conditions chez la souris blanche un vertige giratoire analogue. A l'autopsie on constate des altérations du nerf vestibulaire (Röthig).

L'*hectine* a déterminé dans certains cas des phénomènes oculaires et auditifs d'ordre toxique (Gaucher, Valude). Les doses employées sont toujours considérables. Dans trois observations rapportées par M. Gaucher et qui répondent au type de l'accident toxique par l'*hectine*, les malades avaient reçu le premier 14 grammes d'*hectine* en 72 injections en 5 mois; le second, plus de 11 grammes en 57 injections en 2 mois et demi; le troisième, 6 grammes en 32 injections (1).

Au contraire le salvarsan et le néo-salvarsan n'exercent pas d'action neurotoxique. Les troubles nerveux signalés appartiennent presque exclusivement aux neuro-récidives syphilitiques. L'injection de ces produits à la souris ne provoque jamais chez elle de vertige giratoire. Enfin ils sont susceptibles de faire rétrocéder les

(1) GAUCHER et GOUGENHEIM. *Presse Médicale*, 17 juin 1911.

troubles nerveux, oculaires ou auriculaires, dont on les a accusés. Le salvarsan et le néo-salvarsan sont peu toxiques aux doses thérapeutiques habituelles. Les doses considérables injectées sans accident démontrent leur innocuité. Les doses toxiques dépassent de loin la dose « normale »; elles atteignent expérimentalement 0,12 centigrammes par kilogramme chez l'animal. La toxicité de ces produits dans les conditions habituelles doit donc être considérée comme faible.

B. — ACCIDENTS TARDIFS.

Les accidents tardifs du salvarsan surviennent dans un délai de quelques semaines à plusieurs mois. Ils sont constitués essentiellement par les *récidives syphilitiques*. Ils résultent du réveil de l'infection syphilitique, le salvarsan ne jouant dans leur apparition qu'un rôle occasionnel.

Les récidives syphilitiques sont surtout fréquentes *au cours de la syphilis secondaire*; elles sont très rares dans la période tertiaire. Elles se produisent en général *dans un délai de 3 à 18 mois*; pourtant certaines neuro-récidives s'observent après 2 ou 3 semaines. Elles sont toujours *secondaires à une dose légère de médicament*; elles ne surviennent jamais après un traitement suffisamment intensif et prolongé. *Leur symptomatologie et leur évolution sont exactement celles des accidents syphilitiques*; comme ces derniers, elles cèdent à la reprise du traitement arsenical. Leurs manifestations cliniques sont variables au même titre que les accidents syphilitiques eux-mêmes. Elles s'accompagnent comme eux d'une réaction positive de Wassermann.

Récidive de la réaction de Wassermann. Elle apparaît après une période plus ou moins longue où la réaction était restée négative et où la syphilis paraissait éteinte. Elle précède ou accompagne les autres récidives. Elle permet de les prévoir dans le premier cas, de les individualiser dans le second.

a) *La récidive du Wassermann précède les récidives syphilitiques.* — Après une courbe de réactions constamment négatives durant un temps variable, la réaction de Wassermann redevient subpositive ou franchement positive, en l'absence de tout autre accident, soit d'une manière définitive, soit entre deux réactions négatives. Elle témoigne toujours du réveil de l'infection et doit faire redouter l'apparition des récidives. Elle indique à elle seule la nécessité de la reprise du traitement.

La récidive du Wassermann est un accident fréquent; sa fréquence est d'autant plus grande que la cure a été moins prolongée. Elle implique la nécessité de prolonger le traitement au delà des délais où la négativité du Wassermann est généralement obtenue, et de pratiquer l'examen périodique du sang, tous les trois mois environ la première et la seconde année, tous les six mois les années suivantes.

b) *La récidive du Wassermann accompagne les récidives syphilitiques.* — Elle est la règle au cours des récidives quelle que soit leur localisation. Elle permet dans les cas douteux de les différencier et constitue la signature de l'infection syphilitique.

Récidives syphilitiques. — Elles se produisent au niveau des différents organes. Ce sont des *récidives cutanées* de tout ordre : roséole de retour, syphilides

papuleuses, syphilides érosives, syphilides papulo-érosives, syphilides papulo-hypertrophiques diffuses. Ce sont des *récidives muqueuses* : syphilides hypertrophiques ou érosives en nappe, des organes génitaux, de la langue, de la voûte palatine, des amygdales, du larynx. Les récidives les plus fréquentes et les plus graves sont les *récidives hépatiques* et les *récidives nerveuses*.

Récidives hépatiques. *L'ictère tardif du salvarsan* en est le type. Attribué par certains auteurs à l'action hépato-toxique de ce produit, il se rattache en réalité dans la plupart des cas à une hépato-récidive syphilitique analogue aux neuro-récidives.

L'ictère apparaît généralement de la 8^e à la 10^e semaine qui suit la dernière injection. Il est assez fréquent par rapport à la rareté des ictères autrefois observés avec le mercure, et des récidives rénales qui sont exceptionnelles. M. Milian a constaté 17 fois son apparition sur 800 malades observés dans l'espace de 3 ans et demi.

Après des prodromes variables, température élevée, frissons, état nauséux, vomissements, douleurs des membres, asthénie, l'ictère s'installe progressivement dans un délai de 3 ou 4 jours. Il débute par du subictère des conjonctives, suivi au bout de quelques jours d'un ictère franc, jaune-verdâtre, plus ou moins intense suivant les cas. Les urines sont rougeâtres, puis verdâtres ou même noirâtres; elles renferment une grande quantité de pigments biliaires, de l'urobiline sans acides biliaires, une albuminurie qui disparaît rapidement. La température est élevée et l'état général mauvais. Le malade est faible, amaigri, les selles sont décolorées. Le foie est petit, la rate est grosse. La langue reste

d'ailleurs bonne et les voies digestives ne présentent pas d'état saburral. Il y a de la sensibilité de certaines zones abdominales, creux épigastrique, région sous-hépatique ou appendiculaire.

Peu à peu les symptômes s'atténuent, et vers le 15^e jour la rémission se produit. Le malade reste néanmoins très faible, considérablement amaigri, avec hypothermie et asthénie.

Tel est le tableau clinique habituellement observé, et décrit par Rille, Pinkus, Waelsch, Klausner, Arno-Hoffmann, Milian, Lévy-Bing et Durœux, Dujardin, Lube. Les raisons qui permettent de le rapporter à une hépato-récidive sont les suivantes (1) :

1^o L'ictère apparaît tardivement, le plus souvent après la 8^e semaine ayant suivi la dernière injection. Or c'est également à cette époque que s'observent les neuro-récidives, névrite optique, auditive, etc.

2^o Il est fréquent de constater, en même temps que l'ictère, d'autres accidents syphilitiques ou une réaction de Wassermann positive.

3^o L'ictère s'observe le plus souvent à la suite d'un traitement irrégulier et de doses insuffisamment élevées ou insuffisamment prolongées. On l'observait surtout autrefois lorsqu'on ne pratiquait aucun traitement ultérieur après la cure arsenicale.

4^o L'ictère apparaît à toutes les périodes de la syphilis, avec un maximum de fréquence à la période secondaire et dès la première année, vers le 6^e mois, époque où s'observent particulièrement les accidents syphilitiques et les neuro-récidives.

(1) MILIAN. L'ictère dit du salvarsan. *Bull. Soc. Dermat. et Syphil.*, 2 juillet 1914.

5° L'ictère s'observe surtout dans les cas de syphilis rebelle et récidivante, ainsi que le prouvent l'apparition d'accidents ultérieurs et la résistance du Wassermann.

6° La plupart des malades observés ont pu recevoir sans accident des doses élevées et répétées de salvarsan. Enfin la guérison de l'ictère a été obtenue par ces injections nouvelles. Elle se produit généralement les 2^e et 3^e jours après la 1^{re} injection, avec recrudescence passagère de l'ictère (réaction de Herxheimer), mais avec amélioration immédiate de l'état général.

L'ictère du salvarsan ne mérite donc pas son nom. Le salvarsan joue dans son apparition un rôle indirect, mais non toxique. L'ictère n'est pas une contre-indication au traitement mais commande au contraire de le continuer avec prudence.

Récidives nerveuses. — Les récidives nerveuses apparaissent souvent *plus tôt*, dans un délai qui varie entre un mois et demi et trois mois. Dans quelques cas elles ont été observées après un délai de quelques jours; dans d'autres elles surviennent après 5 à 7 mois. Elles siègent de préférence au niveau des *nerfs craniens*, facial, auditif, moteur oculaire commun, pathétique, plus rarement nerf optique. Leur symptomatologie et leur évolution sont comparables à celles des lésions syphilitiques pures; elles s'accompagnent en particulier de phénomènes méningés cliniques et d'une réaction du liquide céphalo-rachidien. Elles cèdent le plus souvent au traitement, mais peuvent aboutir à des lésions irrémédiables du côté de la 8^e paire en particulier. Certaines neuro-récidives se distinguent par leur ténacité et leur résistance au traitement. Elles comportent dans l'ensemble un pronostic sérieux.

Nous ne reviendrons pas sur chacune d'elles en particulier. Leur tableau clinique est superposable à celui des manifestations nerveuses de la réaction de Herxheimer que nous avons décrites et dont elles ne se différencient que par leur date d'apparition tardive et leur évolution plus rebelle. Cependant on peut observer l'*atteinte simultanée de plusieurs nerfs* à la fois, donnant lieu à des syndromes variables et irréguliers. M. Hudelo signale l'atteinte simultanée de la 3^e paire d'un côté, de la 7^e de l'autre et d'un trijumeau; après 10 mois de traitement, les accidents n'étaient pas encore amendés (1). C'est aux neuro-récidives qu'il faut rattacher les accidents tardifs de névrite optique ou auditive, attribués à tort, comme nous l'avons vu, à l'action neurotoxique du salvarsan.

Les *méningo-récidives* sont isolées ou associées aux neuro-récidives. Les phénomènes méningés réalisent le type de la *méningite spécifique subaiguë*, dont le tableau rappelle la méningite tuberculeuse. Elle est rapidement amendée par le traitement; les phénomènes méningés rétrocedent en quelques jours, laissant parfois des séquelles telles que l'abolition des réflexes rotuliens ou achilléens, et une lymphocytose ou une hyperalbuminose rebelles, qui, sans traduire l'existence de lésions en activité, doivent attirer l'attention et faire prolonger le traitement jusqu'à leur disparition.

Les *réactions méningées aiguës* sont exceptionnelles. Au contraire la réaction méningée peut être *latente* et ne se révéler que par la ponction lombaire. Cette *méningite histologique* est généralement associée à d'autres

(1) HUDELO. La diversité actuelle des traitements de la syphilis. *Paris Médical*. Mai 1917.

manifestations, en particulier les neurorécidives. Elle peut aussi exister isolément.

Les récidives syphilitiques succèdent toujours à un traitement insuffisant comme doses ou comme durée. Leur plus grande fréquence depuis la mise en pratique du traitement arsenical résulte de l'insuffisance de ce traitement tel qu'il était pratiqué au début et tel qu'il est encore appliqué dans de trop nombreux cas. Le médecin et le malade doivent être convaincus de la nécessité de poursuivre le traitement arsenical avec méthode et persévérance. Un traitement sans méthode, ou encore constitué par des cures insuffisantes n'atteignant pas les doses normales, réalise un danger contre lequel il faut lutter. Un traitement précoce, intensif, continu, met au contraire dans tous les cas à l'abri des accidents.

Certaines récidives sont dues à l'*arséno-résistance*, primitive ou secondaire de l'infection syphilitique. Elles surviennent alors dans un délai très court après la dernière injection. Elles résultent de l'*insuffisance d'action* du traitement, non de l'insuffisance des doses. La reprise du traitement arsenical même intensif, reste impuissante. Elles commandent au contraire le traitement mercuriel ou mixte.

Contre-indications du traitement arsenical. — Les contre-indications du traitement arsenical sont rares et on en a parfois exagéré l'importance. Elles sont *primitives* ou *secondaires* :

Les *contre-indications primitives* résultent des tares organiques présentées par le malade et qui font proscrire à priori l'emploi du salvarsan. Les *lésions organiques avancées du foie, des reins, du cœur, des poumons* rentrent dans cette catégorie, et il convient de pratiquer

l'examen complet des sujets soumis au traitement, en particulier au point de vue de la valeur des émonctoires. Nous avons vu que l'action neurotoxique de certains produits arsénicaux ne s'appliquait pas au salvarsan et au néosalvarsan et ne contre-indiquait pas l'emploi de ces derniers dans certaines *affections nerveuses, oculaires ou auditives*. Au contraire leurs propriétés vaso-dilatrices doivent faire proscrire ou modérer leur emploi dans les affections à *tendance congestive ou hémorragique*. Parmi les premières, il faut noter surtout le *rétrécissement mitral*. Les secondes comprennent la *tuberculose pulmonaire à forme hémoptoïque*, *l'ulcère de l'estomac* (2 cas de mort signalés) les *métrorragies*, *toutes les affections hémorragiques* en général.

Les *contre-indications secondaires* sont mises en valeur par le traitement lui-même. *La principale des contre-indications est l'intolérance*. Liée dans la majorité des cas à des phénomènes d'ordre vaso-moteur, elle résulte d'une sensibilité spéciale du sujet, désignée par M. Milian sous le nom d'*ectasophilie*. Cette ectasophilie est une constitution anatomo-physiologique particulière, due à l'insuffisance du tonus vasculaire favorisant les dilatations capillaires, soit par insuffisance du système sympathique soit surtout par insuffisance des glandes hypertensives. A l'ectasophilie s'associe parfois une constitution humorale spéciale donnant lieu à une alcalinité insuffisante ou même à une acidité des humeurs et favorisant la décomposition du sel en produit intermédiaire au sel acide et à la base, le *para 606* (Milian).

L'insuffisance surrénale doit dans tous les cas être recherchée (ligne blanche surrénale, hypotension artérielle, asthénie, pigmentation). Elle est décelée par un

examen méthodique chez la plupart des intolérants et commande l'administration de l'*adrénaline*. Celle-ci réduit à un nombre infime les contre-indications absolues; tout au plus dans certains cas convient-il de modérer prudemment le traitement. Elle permet d'atteindre la dose « normale » chez presque tous les sujets, intolérants et réalise actuellement un adjuvant de la plus haute importance dans la médication arsénicale.

CHAPITRE IV

LES SYPHILIS ARSÉNO-RÉSISTANTES

L'arsenic n'exerce pas toujours la même action spécifique. Il n'agit pas ou il agit peu sur certaines lésions syphilitiques, que l'on a appelées pour cette raison *arséno-résistantes*.

L'arséno-résistance doit être distinguée suivant qu'elle est *primitive* ou *secondaire*.

L'*arséno-résistance primitive* est liée à une modalité particulière de l'infection syphilitique et à un état naturellement réfractaire du tréponème à l'arsenic. L'*arséno-résistance secondaire* résulte au contraire de la médication arsenicale elle-même et de l'adaptation progressive du tréponème à ce produit : le tréponème subit au début l'action du médicament, mais il se crée ultérieurement un état spécial d'accoutumance qui le rend réfractaire à l'arsenic, dans des conditions analogues à l'arséno-résistance expérimentale.

L'arséno-résistance primitive se produit d'emblée ; elle cède généralement à un traitement arsenical intensif. L'arséno-résistance secondaire se produit tardivement, après une période d'action plus ou moins longue ; elle est par contre irrémédiable et définitive.

1^o Arséno-Résistance primitive.

Les modalités d'infection de la syphilis sont essentiellement différentes, et l'action de l'arsenic est liée à leur processus.

A côté des lésions d'ordre *érosif* ou *ulcéreux* sur lesquelles le salvarsan exerce sa remarquable action, mais qui peuvent elles-mêmes dans certains cas présenter une arséno-résistance primitive plus ou moins accusée, il existe des lésions d'ordre *scléreux*, d'emblée et normalement réfractaires au traitement. Ces lésions scléreuses réalisent un type de l'infection syphilitique se traduisant au début par des manifestations cutanées spéciales à prédominance scléreuse, à une période avancée par les scléroses diffuses tardives du tabes, de la leucoplasie, des scléroses viscérales en général. Ces deux modalités d'infection paraissent liées à des races spéciales de tréponèmes, donnant des lésions différentes et se comportant différemment à l'égard de l'arsenic. Elles peuvent s'associer chez un même sujet, mais s'opposent fréquemment l'une à l'autre. Sans entrer dans l'étude de la pathologie générale de la syphilis, nous rappellerons la rareté des lésions scléreuses tardives (tabes, paralysie générale) à la suite de certaines syphilis ulcéreuses graves (race noire), et la fréquence des manifestations spécifiques, nerveuses ou viscérales, chez des malades n'ayant présenté aucune lésion syphilitique érosive ou ulcéreuse antérieure.

Lésions scléreuses précoces. — Elles comprennent toute une variété d'accidents cutanés ou muqueux, kératosiques ou parakératosiques, psoriasiformes ou parapsoriasiformes avec ou sans infiltration, à évolu-

tion lente, et sur lesquels l'action de l'arsenic est le plus souvent peu marquée. Elle peut être nulle, même à la suite de fortes doses répétées. D'autres fois les lésions finissent par céder à un traitement intensif de plusieurs mois. L'association arsenico-mercurielle semble exercer une influence plus favorable, mais son action est toujours lente.

Lésions scléreuses tardives. — Fréquemment associées, aux lésions précédentes, elles peuvent aussi s'observer dans les autres formes de syphilis. Elles réalisent, comme les lésions scléreuses précoces, une véritable arséno-résistance primitive et un processus réfractaire au traitement. Il est à remarquer cependant que l'arsenic peut déterminer à la longue l'amélioration des lésions, et que son action reste supérieure à celle des autres agents thérapeutiques.

La *leucoplasie* est irrégulièrement modifiée. Certains cas sont lentement améliorés, d'autres ne subissent aucune modification appréciable. Les formes de sclérose superficielle semblent particulièrement rebelles.

Le *tabes* a rarement donné des résultats probants. Les symptômes cliniques sont rarement modifiés, malgré l'amélioration que l'on peut observer dans le liquide céphalo-rachidien (diminution de la lymphocytose et de l'hyperalbuminose). Weisenberg, Nonne ont signalé la disparition du signe d'Argyll. M. Hudelo a observé l'amélioration des phénomènes douloureux par l'hectine, des troubles vésicaux par le 102. On a obtenu dans quelques cas l'accalmie des douleurs par le salvarsan. Mais l'action du traitement est inconstante et les guérisons signalées semblent problématiques.

Le *traitement intra-rachidien* a été préconisé par

plusieurs auteurs (Camus, Wechselsmann, Castelli, Ravaut, Jeanselme, Vernes et Bloch). On pratique l'injection intra-rachidienne d'une solution de néo-salvarsan à la dose de quelques milligrammes à quelques centigrammes. D'autres auteurs (Swift et Ellis, Marinesco et Minea, Tzanck et Marcorelles) emploient le *sérum salvarsanisé* en injectant dans un premier temps une dose arsénicale intra-veineuse, dans un deuxième temps le sérum du malade intra-rachidien, chauffé à 56° (Gonder, Castelli) ou non chauffé. Les résultats, dans l'ensemble, n'ont pas été plus concluants.

La *paralysie générale* a été améliorée dans des cas exceptionnels. M. Goubeau signale deux malades ayant présenté une amélioration certaine par le traitement mixte, arsenic, mercure et iodure de potassium, institué dès le début de l'affection. Le plus souvent les résultats obtenus ont été peu favorables. Plusieurs malades ont présenté, dès la 1^{re} ou la 2^e injection, des accidents délirants nécessitant l'internement immédiat (Hudelo). Les tentatives d'*injection intra-cérébrale* après trépanation (Bériel, Sicard) ne donnent pas plus de succès.

Les *scléroses viscérales*, aortite, myocardite, médiastinite, hépatite, néphrite, subissent des résultats variables. Le traitement, parfois inefficace, a donné dans certains cas des résultats remarquables et rapides.

Signalons enfin l'action inconstante et irrégulière exercée par l'arsenic sur les *manifestations oculaires* (iritis, choroïdite, névrite optique). De telles lésions sont réfractaires à la médication spécifique en général; leur arséno-résistance ne saurait être considérée comme spéciale à la médication arsenicale. Toutefois, dans

certains cas particuliers, elles sont améliorées par la médication mercurielle, alors que l'action de l'arsenic était restée impuissante.

2° *Arséno-résistance secondaire.*

L'*arséno-résistance expérimentale* a été réalisée pour la première fois par Ehrlich sur des races spéciales de trypanosomes; à la suite d'expériences systématiques les soumettant à l'action de doses toxiques répétées, elles furent rendues réfractaires à l'arsenic, en même temps qu'à certaines couleurs de la série azotée et à certaines couleurs basiques dérivées du triphénylméthane. Ehrlich admit, dans le protoplasma des trypanosomes, la présence de groupements chimiques, de *chimocepteurs*, possédant des affinités particulières pour les corps d'un groupe donné et capables de les fixer. Les arsenicaux seraient ainsi absorbés par un *arsénocepteur* susceptible de fixer l'arsenic.

La résistance des trypanosomes ne résulte pas de la disparition complète de l'arsénocepteur. Il est conservé et éprouve seulement, du fait de l'action répétée du produit, une diminution de son affinité envers la molécule arsenicale, résultant d'une action purement chimique. La diminution de leur affinité pour l'arsenic explique que pour la destruction des trypanosomes devenus arséno-résistants, il soit besoin de quantités beaucoup plus considérables d'arsenic, car on ne peut suppléer au manque d'affinité que par une augmentation correspondante de la dose arsenicale, les parasites fixant le médicament en quantité nécessaire pour leur destruction.

Les mêmes expériences s'appliquent au tréponème, dont la parenté est d'ailleurs étroite avec le trypanosome (Ehrlich, Spielmeyer). L'arséno-résistance du tréponème peut être réalisée expérimentalement, comme l'arséno-résistance du trypanosome. Elle crée ainsi chez certaines races un état réfractaire à l'action de l'arsenic, les doses arsenicales répétées déterminant progressivement une adaptation spéciale du tréponème. Cette adaptation s'exerce également vis-à-vis du mercure et l'on peut créer expérimentalement des races de tréponèmes *mercurio-résistants* (1). Notons que les tréponèmes arséno-résistants sont détruits par le mercure, comme les tréponèmes mercurio-résistants sont détruits par l'arsenic.

L'arséno-résistance secondaire est analogue à l'arséno-résistance expérimentale. Elle résulte, comme cette dernière, de l'emploi répété de doses arsenicales créant une accoutumance progressive du tréponème. Elle s'exerce dans certaines conditions déterminées et est provoquée, soit *par les dérivés arsenicaux d'activité moyenne*, soit *par les doses insuffisantes des produits hyperactifs*.

a) *Arséno-résistance secondaire aux dérivés arsenicaux d'activité moyenne*. — L'arséno-résistance est provoquée par les cures antérieures de dérivés arsenicaux moyennement actifs. Ces dérivés arsenicaux appartiennent au groupement phénylarsénic (hectine) ou au groupement arsénobenzol (galyl). L'arséno-résistance s'exerce elle-même vis-à-vis de tous les produits arsenicaux, en particulier du salvarsan et du néosalvarsan.

MM. Ravaut et Weissenbach ont rapporté une série

(1) LAUNOY ET LEVADITI. *Société de Biologie*, mai 1912.

d'observations qui mettent en valeur l'inefficacité du traitement par le 606 chez des malades antérieurement traités par l'*hectine*. Leurs observations portent sur des malades vierges de tout traitement antisyphilitique, des malades ayant subi antérieurement des cures mercurielles ou iodurées, enfin 4 malades précédemment traités par l'*hectine*. Alors que les syphilitiques non traités ou traités par le mercure et l'iodure sont améliorés de façon remarquable par le 606, les malades traités par l'*hectine* se montrent beaucoup moins sensibles à son action. Ils réagissent infiniment moins bien que d'autres syphilitiques porteurs de lésions comparables, ayant reçu des doses égales ou inférieures d'arsénobenzol, mais vierges de tout traitement arsenical antérieur. Trois de ces malades présentaient encore au moment de leur observation des lésions nettes de syphilis en activité, malgré les fortes doses d'arsenic reçues sous forme d'*hectine* et de 606, alors que d'autres malades traités d'emblée par une seule injection de 606 avaient été très rapidement blanchis.

b) *Arséno-résistance secondaire aux doses insuffisantes des produits hyperactifs*. — L'arséno-résistance est secondaire aux doses moyennes ou faibles, répétées, des produits hyperactifs, tels que le salvarsan et le néosalvarsan. Elle peut être *générale* et se traduire par l'état réfractaire de toutes les lésions syphilitiques; après une amélioration des accidents déterminée par les premières injections de salvarsan, ceux-ci restent stationnaires et la continuation du traitement même à hautes doses n'arrive pas à les faire rétrocéder. Elle peut être *localisée* et se traduire par la persistance d'un accident particulier (plaque muqueuse, syphilide

cutanée, céphalée vespérale), les autres accidents ayant disparu sous l'influence du traitement. Elle est surtout apparente au niveau des accidents cutanés et muqueux, mais s'observe néanmoins au niveau des différentes lésions. MM. Ravaut et Weissenbach signalent les effets des injections de 606 sur le liquide céphalo-rachidien de deux syphilitiques récents atteints d'hémiplégie. Chez ces malades, dont le liquide était très riche en éléments cellulaires et en albumine, avec une réaction de Wassermann positive, ils ont constaté que la première injection s'était montrée très efficace sur la réaction cellulaire, mais que les autres injections n'avaient plus le même effet. Bien que la persistance de la lymphocytose rachidienne puisse être observée indépendamment de lésions organiques en évolution et serve par suite difficilement de base à l'appréciation des résultats du traitement, il semble qu'il y ait sur le liquide céphalo-rachidien une action médicamenteuse analogue à celle qui s'observe au niveau des accidents cutanés.

Il est à noter que :

1° *L'arséno-résistance secondaire s'observe généralement à la suite de doses faibles.* Elle est exceptionnelle à la suite des doses fortes et résulte dans ce dernier cas d'une véritable arséno-résistance primitive de la race de tréponèmes en cause.

La conséquence pratique qui en résulte est la nécessité d'employer le plus rapidement possible les doses élevées de salvarsan et de néo-salvarsan. La tendance manifestée aujourd'hui par certains médecins d'abaisser les doses d'arsénobenzol en prolongeant par contre la durée des séries, paraît dangereuse au point de vue de

la formation possible de races de tréponèmes arséno-résistantes.

2° *L'arséno-résistance secondaire ne cède pas au traitement arsénical.* Cet état réfractaire résulte des limites où doit s'exercer l'action thérapeutique, l'augmentation des doses ne pouvant vaincre l'arséno-résistance sans risquer en même temps d'aboutir aux doses toxiques.

3° *L'arséno-résistance secondaire cède à l'action du mercure.* On doit, en présence d'accidents rebelles au salvarsan, instituer le traitement mercuriel ou ioduré qui dans la majorité des cas les fait rétrocéder rapidement.

L'arséno-résistance, soit primitive, soit secondaire, implique par suite la nécessité de l'association mercurielle. L'importance de l'arséno-résistance est considérable et elle est à la base de toute une série de manifestations dont la pathogénie et l'allure clinique peuvent parfois paraître obscures. Elle explique les *syphilis irréductibles*, la *positivité rebelle de certaines réactions de Wassermann*, certaines *formes de la réactivation* où la positivité provoquée du Wassermann résiste à des injections répétées. Elle explique *l'apparition précoce de certaines récidives*. Enfin pour plusieurs auteurs elle expliquerait, comme nous l'avons vu, la réaction de Herxheimer elle-même.

CHAPITRE V

LA CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT ET L'ASSOCIATION ARSÉNICO - MERCU- RIELLE.

La conduite pratique du traitement résulte des considérations précédentes. Elle est basée sur des règles définies qui peuvent être résumées ainsi qu'il suit.

1° Choix du médicament.

On emploiera de préférence les dérivés du groupement arsénobenzol, et, au premier rang de ces derniers, le novarsénobenzol. Il réalise un traitement de choix tant au point de vue de son activité et de sa commodité de préparation, qu'au point de vue de son innocuité. Les autres dérivés du groupement arsénobenzol, et, parmi les dérivés du groupement phénylarsénie, l'hectine, peuvent être également employés, mais l'atoxyl doit être proscrit dans tous les cas.

2° Règles pratiques du traitement

Le traitement arsénical exige l'examen préalable du malade au point de vue du cœur, des poumons, du foie, des reins, et surtout de l'insuffisance surrénale. Celle-ci ne contre-indique pas le traitement mais commande

l'administration préventive d'adrénaline avant chaque injection.

Le traitement arsénical sera dès le début aussi intensif que possible. Il sera dirigé sous le contrôle de la réaction de Wassermann et de l'épreuve de la réactivation, mais continué au delà des limites de la stérilisation apparente. La réaction de Wassermann sera pratiquée tous les trois mois la 1^{re} et la 2^e années, tous les six mois les années suivantes.

Comme le traitement mercuriel, il comporte des *cures successives* séparées par des intervalles de repos. Les cures de novarsénobenzol varient suivant l'âge, le poids, la période de l'infection. Elles sont chacune de 3 à 7 grammes. Les intervalles de repos varient eux-mêmes entre 1 et 3 mois la première année, 2 à 6 mois les années suivantes. Chaque cure comprend des injections intra-veineuses de doses progressivement croissantes. Il convient de débiter par des doses faibles (0,30 centigrammes à 0,45 centigrammes) pour surveiller les réactions spéciales du sujet, puis d'atteindre le plus rapidement possible la dose « normale » pour éviter l'arséno-résistance secondaire. La progression se fait généralement par 15 centigrammes (0,30; 0,45; 0,60; 0,75; 0,90; 105; 120).

La dose normale une fois atteinte (0,015 milligrammes par kilogramme de poids du sujet; exemple : 0,90 centigrammes pour un sujet pesant 60 kilos) est répétée 2 à 4 fois dans les injections suivantes. La dose « normale » peut être dépassée chez les malades atteints de syphilis récente, et dans les syphilis rebelles du système nerveux, quand les doses plus faibles sont bien tolérées. Dans le tabes, les scléroses tardives, les affections

cardio-vasculaires, les affections syphilitiques à évolution aiguë ou subaiguë telle que méningite, néphrite aiguë, ictère, les premières doses doivent être très faibles (0,15 à 0,30 centigrammes) et la progression très prudente.

Les injections sont séparées par un *intervalle de cinq jours au minimum* (fièvre intercalaire, accidents d'intolérance, anémie du salvarsan). La dissolution du novarsénobenzol dans le sérum à 4 p. 1000, l'eau distillée fraîche ou à son défaut l'eau bouillie, est *extemporanée*. Elle peut être indifféremment concentrée ou diluée. Nous conseillons de préférence les *solutions diluées* à 1 centimètre cube par centigramme, qui paraissent donner moins souvent lieu à des troubles nocifs.

Il est nécessaire de surveiller après chaque injection les réactions spéciales du malade et de rechercher avec attention les moindres symptômes d'intolérance (fièvre, vomissements, diarrhée). *La température doit être prise toutes les 3 heures le jour de l'injection, matin et soir les jours suivants pendant toute la durée de la cure.* Le maniement et la progression des doses sont liées aux réactions fébriles. S'il y a des phénomènes réactionnels marqués on reprend les injections à la même dose. Si les phénomènes réactionnels persistent encore après 5 jours, on diminue légèrement la dose, ou l'on recule la date de l'injection jusqu'à leur disparition.

Il convient de savoir différencier les réactions fébriles d'intolérance des manifestations générales de la réaction de Herxheimer. Contre les phénomènes d'intolérance et les troubles mécaniques de vaso-dilatation (céphalée du salvarsan, crise nitritoïde, apoplexie séreuse), *l'adrénaline* réalise un antagoniste parfait

et réduit à un nombre infime les contre-indications.

Le malade doit être mis au repos et à la diète lactée le jour de l'injection. Sa surveillance devra être maintenue pendant toute la durée du traitement. Le traitement dans l'ensemble est subordonné aux indications particulières des moyens de contrôle que nous avons étudiés ; il est difficile de lui fixer par avance une formule toute faite. Toutefois, maintenant comme autrefois, il est prudent de traiter le malade pendant plusieurs années consécutives. Un traitement arsenical mené à l'aveugle, par cures irrégulières et insuffisantes, doit être dans tous les cas proscrit.

Traitement mixte.

Nous avons vu au cours de notre étude, les raisons qui commandent parfois l'association de la *médication mercurielle* à la médication arsenicale (arséno-résistance, réaction d'Herxheimer, récurrences, anémie du salvarsan, etc.). La nécessité de prolonger le traitement spécifique après une première cure arsenicale et en l'absence de tout accident clinique ou sérologique apparent a fait préconiser d'autre part cette association, qui, admise actuellement par de nombreux syphiligraphes, donne en fait des résultats excellents.

1° *Médication mixte simultanée.* — Une première modalité de traitement mixte est la *cure mixte simultanée ou conjuguée* (Favre et Longin).

MM. Hallopeau et Fouquet ont employé simultanément l'hectine et le mercure dans le traitement de la syphilis primaire. Le traitement comprend : 1° des injections quotidiennes de 0,20 centigrammes d'hectine B pendant 30 jours consécutifs au niveau du chancre ;

2° des injections quotidiennes intra-fessières de 0,02 centigrammes de benzoate de mercure. La cure d'un mois est complétée par une cure de 10 jours d'iodure à la dose quotidienne de 2 grammes. Indépendamment des difficultés pratiques de ce traitement, les résultats en ont été irréguliers.

Deux médicaments réalisent chimiquement l'association arsenico-mercurielle :

a) *L'énésol* (salicylarsinate de mercure) s'emploie en solution dosée à 0,03 centigrammes par centimètre cube. On injecte 2 centimètres cubes tous les jours ou tous les deux jours par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire. On peut injecter jusqu'à 4 et 5 centimètres cubes (0,12 et 0,15 centigrammes) tous les 2 ou 3 jours par voie intraveineuse et atteindre 10 à 12 injections par cure. L'intervalle de repos entre les cures est d'un mois.

b) *L'hectargyre* est une association d'hectine et de mercure. Il se présente sous deux formes : l'hectargyre A, dosé à 0,10 centigrammes d'hectine et à 0,005 milligrammes de mercure par centimètre cube; l'hectargyre B, dosé à 0,20 centigrammes d'hectine et à 0,01 centigramme de mercure par centimètre cube. Il existe une solution à prendre par gouttes, dont 20 gouttes correspondent à 0,05 centigrammes d'hectine et à 0,005 milligrammes de mercure.

L'énésol et l'hectargyre sont bien tolérés, peu toxiques, mais leur activité est moyenne. On préfère à la médication mixte simultanée, la médication mixte successive.

2° *Médication mixte successive*. — La médication mixte successive comprend deux temps. Le premier temps est une *cure arsenicale*, unique ou répétée, déterminant le

blanchiment rapide des accidents et prolongée jusqu'à la stérilisation apparente (réaction de Wassermann et réactivation négatives, liquide céphalo-rachidien normal). Le deuxième temps comprend une série de *cures mercurielles* par pilules, frictions ou injections (de préférence injections de sels solubles tels que le cyanure), stabilisant les résultats et continuées comme par le passé. Les cures arsenicales sont toujours susceptibles d'être reprises en présence du retour d'accidents rebelles ou d'intolérance mercurielle. MM. Brocq, Neisser ont été les protagonistes de cette méthode aujourd'hui courante. Les cures arsenico-mercurielles ont été appliquées avec succès dans le traitement des localisations *oculaires* (de Lapersonne), *cardiaques et aortiques* (Vaquez), *nerveuses* (Marie).

L'association arsenico-mercurielle peut être réalisée dès le premier temps de la méthode. Le traitement préconisé par M. Hudelo et dont les résultats ont été constamment favorables est le suivant :

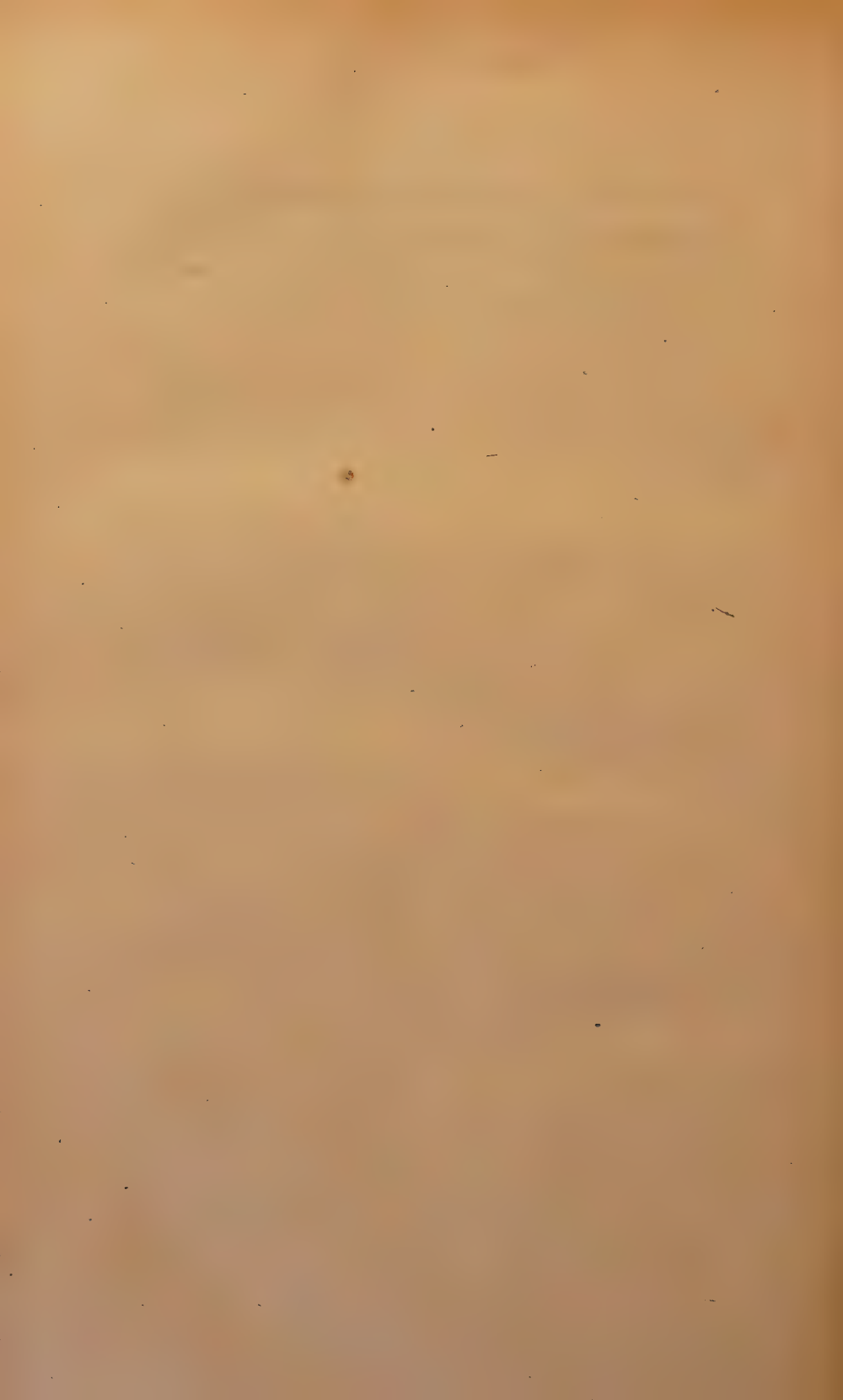
1° *Injections de novarsénobenzol* au nombre de 9 en moyenne, par doses progressives, pratiquées de 5 jours en 5 jours et représentant 4 à 5 grammes au total.

2° *Injections de cyanure de mercure* à 0,01 centigramme chacune, au nombre de 20, intercalées entre les injections précédentes, en laissant le malade au repos la veille et le lendemain des injections arsenicales. Le traitement dure 40 jours. Le malade est alors blanchi, avec un Wassermann négatif et un liquide céphalo-rachidien normal. Après un délai de 2 mois, une réaction de Wassermann est pratiquée. Si elle est négative, le malade est mis au traitement mercuriel pour 3 à 4 ans : injection de sels solubles, benzoate, biiodure

de Hg, par séries de 20 injections suivies d'un mois de repos ou de 10 injections par mois; ou bien injections d'huile grise en séries de 6 piqûres hebdomadaires renouvelées tous les 3 mois la première et la seconde années, tous les 4 mois la troisième année, tous les 6 mois la quatrième année. Si elle est *positive*, on pratique une deuxième cure mixte arsenico-mercurielle de 40 jours, suivie d'un repos de six semaines. La réaction de Wassermann est ultérieurement pratiquée tous les 4 mois environ et sert de direction générale au traitement. Si la ponction lombaire pratiquée à la fin de la première cure révèle un liquide anormal, on réduit la période de repos à 3 semaines et on reprend une cure mixte prolongée.

Une méthode identique est actuellement employée aux armées par nombre de médecins (Favre et Longin, Pautrier, Pasteau et Mallein, Ravaut,). M. Goubeau associe en plus l'*iodure de potassium* à l'arsenic et au mercure, dans toutes les périodes de la syphilis. (Société thérapeutique, 25 février 1914; Réunion médicale de la 4^e Armée, 6 janvier 1916). L'*iodure de potassium* garde ses indications particulières dans le cas des lésions syphilitiques ou parasymphilitiques rebelles, ulcérations phagédéniques, scléroses viscérales, aortite, tabes, syphilis cérébrale, syphilis médullaire. Il peut être employé comme adjuvant de la médication arsenicale; néanmoins cette association doit être prudemment dirigée en raison des phénomènes de vasodilatation qui peuvent en être la conséquence; l'*adrénaline* en pareil cas combat l'iodisme au même titre que les troubles vaso-dilatateurs de l'arsenic. Mais l'iodure est le plus souvent employé en dehors de la médication arse-

nicale. Seul ou associé à la médication mercurielle, il trouve comme cette dernière son emploi dans les lésions réfractaires à l'arsenic et constitue un agent thérapeutique précieux dans le traitement des syphilis arsénorésistantes.



CONCLUSIONS

1° Les dérivés arsenicaux du groupement arsénobenzol réalisent, à toutes les périodes de la syphilis, un traitement spécifique de choix, dont l'activité est remarquable et la toxicité minime. Le plus communément employé de ces dérivés est le *novarsénobenzol*. Les dérivés du groupement phénylarsenic présentent un neurotropisme plus marqué; l'hectine seule est encore actuellement employée.

2° Le traitement arsenical doit être conduit avec *méthode* et *persévérance*, sous le contrôle du Wassermann, de l'épreuve de la réactivation et de la ponction lombaire. Il doit être *précoce* et *intensif*. Il doit être d'autre part *continué, comme le traitement mercuriel, au delà des limites d'une stérilisation apparente*. Un traitement insuffisant, irrégulier, sans méthode, doit être toujours proscrit.

3° Les accidents de la médication arsenicale doivent être distingués en *accidents immédiats* survenant dans les heures ou dans les jours qui suivent l'injection, et en *accidents tardifs*, apparaissant après plusieurs semaines et plusieurs mois.

4° En dehors des *érythèmes* dont la pathogénie toxoinfectieuse n'est pas encore complètement élucidée, les

accidents immédiats sont dûs soit à des *troubles mécaniques de vaso-dilatation*, soit à des *manifestations cutanées, générales ou viscérales de la réaction de Herxheimer*, soit enfin à des *troubles toxiques*, ces derniers exceptionnels. Les troubles mécaniques de vaso-dilatation sont les plus fréquents (*céphalée du salvarsan, crise nitritoïde, apoplexie séreuse*). Ils sont liés à une prédisposition spéciale du sujet ou *ectasophilie* dont il est essentiel de rechercher les symptômes (*insuffisance surrénale*) et de surveiller les réactions d'intolérance (*fièvre dite du salvarsan*). L'*adrénaline*, soit à titre préventif, soit à titre curatif, est l'antagoniste parfait de ces accidents; elle réduit ainsi à un nombre infime les contre-indications du traitement.

5° Les *accidents tardifs* sont constitués par les *récidives syphilitiques*. Elles sont toujours secondaires à un traitement insuffisant. Elles sont, par contre, évitées par un traitement énergique et prolongé.

6° Certaines formes de syphilis sont rebelles au traitement arsenical. L'*arséno-résistance* est tantôt *primitive*, liée à une modalité particulière de l'infection et à une résistance naturelle du tréponème, tantôt *secondaire* à la médication arsenicale, résultant d'une accoutumance progressive du tréponème à l'arsenic, dans des conditions analogues à l'*arséno-résistance* expérimentale.

7° L'*arséno-résistance* primitive ou secondaire commande l'*association de la médication mercurielle ou iodurée à la médication arsenicale*. Cette association est indiquée dans certaines manifestations de la réaction de Herxheimer et dans certaines récidives. La nécessité de prolonger le traitement après la dispari-

tion de tout accident cliniquement ou sérologiquement apparent, a fait enfin préconiser par de nombreux auteurs le traitement mixte arsenico-mercuriel, soit *simultané*, soit de préférence *successif*, dont l'usage pratique, aujourd'hui répandu, donne des résultats favorables.

Vu : le Président,
LETULLE

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

- Blanck et Friedmann. -- De l'utilité de la réaction de Wassermann pour les indications du traitement anti-syphilitique. *Berl. Klin. Woch.*, avril 1908.
- Boas (H) (Copenhague). — De la valeur de la réaction de Wassermann pour le traitement de la syphilis. *Berl. Klein. Woch.*, 1909, p. 588.
- Ehrlich et Hata. — La chimiothérapie expérimentale des spirilloles.
- Fournier. — *Traité de la syphilis*.
- Goubeau. — Les raisons théoriques et pratiques du traitement mixte de la syphilis. *Soc. Thérap.*, 23 fév. 1914. *Bull. Thérap.*, 8 avril 1914.
- Gougerot. — La syphilis en clientèle, 1914.
- Herxheimer et Krause. — Ueber eine bei Syph. vorkommende Quekssilberreaction. *Dent. med. Woch.*, 1902, n° 50.
- Hudelo. — La diversité actuelle des traitements de la syphilis. *Paris médical*, mai 1917.
- Langevin, Brûlé et A. P. Marie. — Les anémies transitoires au cours du traitement de la syphilis par le néosalvarsan. *Soc. méd. des hôp.*, 22 déc. 1916.
- Levaditi. — Question de la syphilis au XIV^e congrès international d'hygiène et de dermatographie de Berlin. 23-29 sept. 1907. *Presse médicale* 1907, n° 90.
- Levaditi et Roché. — La syphilis. Paris, Masson 1909.
- Levaditi et Yamanouchi. — Recherches sur l'incubation dans la syphilis. *Soc. biol.* 1908.
- Séro-diagnostic de la syphilis. *Soc. biol.* 21 déc. 1907.
- Leredde et Kuenemann. — Accidents cérébraux après 2 injec.

tions de salvarsan par réaction de Herxheimer. *Soc. Derm. et syphilig.*, 4 avril 1912.

Leredde. — La stérilisation de la syphilis par le salvarsan à la période initiale. Moyens de contrôle, technique. *Soc. Derm. et syphil.*, nov. 1913.

Leredde. — La réaction de Wassermann.

Lévy-Bing et Durœux. — Deux cas d'ictère consécutifs à des injections intra-veineuses de salvarsan. *Ann. des mal. vén.*, 1^{er} janvier 1912.

Milian. — Traitement de la syphilis par le 606. Le traitement abortif de la syphilis par le 606. *Bull. Soc. Dermat. et syphilig.* 4 mai 1911.

— La syphiligraphie en 1913. Revue annuelle. *Paris médical*, 1^{er} mars 1913.

— La réaction de Herxheimer. *Paris médical*, 15 novembre 1913.

— L'ictère du salvarsan. *Ann. des mal. vén.* 1912.

— Réactivation biologique de la réaction de Wassermann. *Paris Médical*, mars 1911 et *Soc. méd. des hôp.*, 29 déc. 1911.

— L'adrénaline antagoniste du salvarsan. *Soc. Dermatologie*, 6 nov. 1913.

— Arsénobenzol. Erythèmes et rubéole. *Paris Médical*, 11 août 1917.

Ravaut et Weissenbach. — L'arséno-résistance au cours du traitement de la syphilis par l'hectine et l'arsénobenzol « 606 de Ehrlich-Hata ». *Bull. et Mém. Soc. Méd. des hôp. de Paris*, 16 déc. 1910.

Terrien. — Atrophie optique à la suite d'injections d'atoxyl. *Ann. des mal. vén.* 1907, p. 753.

Valude. — Troubles oculaires et auditifs consécutifs à l'emploi de l'hectine. *Ann. d'oculistique*, 1911.

